N° d'ordre : 147

THÈSE

PRÉSENTÉE DEVANT

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR INGÉNIEUR

MENTION CRISTALLOGRAPHIE

PAR

Daniel HICKEL

INGÉNIEUR E.N.S.C.C.F.

Détermination de la structure chimique et de la conformation d'un nouvel antibiotique par radiocristallographie.

Soutenue le 16 juillet 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, Professeur ..... *Président.*

A. KERGOMARD, Professeur .....
C. LUSSAN, Maître de Conférences ..... } *Examinateurs.*
M. ALLEAUME, Docteur ès sciences .....

— 1971 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543528_0007

N° d'ordre : 147

THÈSE

PRÉSENTÉE DEVANT

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR INGÉNIEUR

MENTION CRISTALLOGRAPHIE

PAR

Daniel HICKEL

INGÉNIEUR E N.S.C.C F.

Détermination de la structure chimique et de la conformation d'un nouvel antibiotique par radiocristallographie.

Soutenue le 16 juillet 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, Professeur ..... *Président.*

A. KERGOMARD, Professeur .....
C. LUSSAN, Maître de Conférences ..... } *Examinateurs.*
M. ALLEAUME, Docteur ès sciences .....

— 1971 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma mère,

A tous les miens, à mes amis

Monsieur le Professeur GAY m'a accueilli au laboratoire de cristallographie de la Faculté des Sciences de Bordeaux; il m'a constamment témoigné sa bienveillance et a toujours montré un réel intérêt pour notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici la marque de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur KERGOMARD a accepté de participer au jury de cette thèse dont il m'avait proposé le sujet. Il m'avait ainsi fourni la chance de faire un pas dans le monde de la recherche. Je l'en remercie sincèrement.

Monsieur LUSSAN, Maître de Conférences, a bien voulu s'intéresser à ce travail et faire partie du jury. Je l'en remercie vivement.

Pendant deux ans, j'ai eu pour chef d'équipe Monsieur ALLEAUME. Cette thèse, j'en suis conscient, est aussi son oeuvre. Marc, je voudrais te dire simplement merci.

Pierre GACHON a effectué au laboratoire de chimie organique 3 de la Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand toutes les études chimiques sur la grisorixine. Nous avons travaillé pendant deux ans en étroite collaboration; il m'a aidé à résoudre de nombreux problèmes. Qu'il soit assuré de mon amitié.

Je tiens enfin à assurer de mes sentiments reconnaissants et amicaux toutes les personnes que j'ai rencontrées au laboratoire de cristallographie. Nombreux sont en effet ceux qui m'ont aidé pour différentes tâches, l'obtention des cristaux, les clichés de diffraction X, les calculs sur ordinateur, etc..., et pour la réalisation pratique de cet ouvrage.

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES DE DEUX SELS DE LA GRISORIXINE

1-1 CRISTALLISATION

1-1-1 Isolement et purification
1-1-2 Préparation des sels d'argent et de thallium

1-2 DONNEES CHIMIQUES

1-2-1 Analyse élémentaire
1-2-2 Spectres infra-rouge
1-2-3 Spectre de R.M.N.
1-2-4 Spectre de masse
1-2-5 Résultats de l'étude chimique

1-3 STRUCTURE DU SEL D'ARGENT

1-3-1 Données cristallographiques

a - Groupe spatial
b - Paramètres cristallins
c - Densité
d - Détermination expérimentale des facteurs de structure

- Mesure des intensités
- Calcul des facteurs de structure observés
- Calcul du coefficient d'absorption μ

1-3-2 Détermination d'une structure approchée

a - Détermination de K et de B
b - Méthode de l'atome lourd

1-3-3 Affinement

a - Affinement en tenant compte de l'agitation thermique
b - Diffusion anormale
c - Localisation des atomes d'hydrogène

1-3-4 Résultats

1-4 STRUCTURE DU SEL DE THALLIUM

1-4-1 Données cristallographiques

a - Groupe spatial
b - Paramètres cristallins
c - Détermination expérimentale des facteurs de structure

- Mesure des intensités
- Correction sur les facteurs de structure observés

1-4-2 Détermination d'une structure approchée

1-4-3 Affinement

1-4-4 Résultats

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

2-1 LA FORMULE CHIMIQUE DE LA GRISORIXINE

2-2 CONFIGURATION MOLECULAIRE DES DEUX SELS DE GRISORIXINE

2-2-1 Sel d'argent
2-2-2 Sel de thallium
2-2-3 Conclusion

2-3 COMPARAISON DES CONFORMATIONS DE LA GRISORIXINE ET DE LA NIGERICINE

2-3-1 Longueurs et angles de liaison
2-3-2 Conformation des hétérocycles
2-3-3 Angles de conformation
2-3-4 Coordination entre le cation et la molécule

2-4 LA GRISORIXINE ET LE TRANSPORT CATIONIQUE

2-4-1 Antibiotiques naturels et polypeptides
2-4-2 La grisorixine, transporteur de cations non séléctif.

CONCLUSION.

I N T R O D U C T I O N

En 1951, BERGER et ses collaborateurs isolaient et cristallisaient trois antibiotiques nouveaux : X-206, X-464 et X-537 A à partir de trois espèces différentes de streptomyces.

Mais la véritable étude de composés de ce type n'a commencé qu'en 1967, avec l'analyse complète d'un nouvel antibiotique, la monensine, par diffraction des Rayons X (AGTARAP et al. 1967).

L'année suivante, STEINRAUF aux Etats-Unis et KUBOTA au Japon publiaient indépendamment la structure cristallographique d'un même antibiotique, dénommé nigéricine par le premier et polyéthérine A par le second. Ce composé se révélait d'ailleurs être le X-464 de BERGER (STEMPEL et al. 1969).

Un autre antibiotique du même type était alors isolé par STARON à l'I.N.R.A.; KERGOMARD et ses collaborateurs en effectuaient la purification et l'étude chimique à la Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand.

Les difficultés de l'analyse chimique de ce composé, et les succès des cristallographes dans l'étude de la monensine et de la nigéricine, incitaient ces chercheurs à confier ce nouveau produit au laboratoire de Cristallographie de Bordeaux.

Le problème qui nous fut alors proposé était donc celui de la structure de cet antibiotique; mais il importait également de savoir si cette structure serait accessible, avec quelles difficultés et à quel prix, puisqu'il s'agissait d'une molécule relativement importante, de formule développée inconnue et même de formule brute imprécise.

PREMIERE PARTIE

DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES DE DEUX SELS DE LA GRISORIXINE

1-1 CRISTALLISATION

1-1-1 Isolement et purification

La grisorixine est isolée à partir du mycelium d'un actinomycète du genre streptomyces (STARON et al.).

Elle est produite sur extrait de pomme de terre. Ce milieu de production, réparti dans des erlenmeyers, est ensemencé avec une suspension d'une culture de streptomyces de six jours. La culture est réalisée sur agitateur, à 27°C, en sept jours.

Le mycelium obtenu est récolté sur filtre, puis extrait. Une suceession d'opérations permet de séparer les différents constituants. La fraction benzénique contenant la grisorixine brute est purifiée par chromatographie sur gel de silice, en utilisant pour éluant un mélange éther (70% en volume), éther de pétrole (30%), ou bien un mélange cyclohexane (70%), acétate d'éthyle (30%). On effectue successivement deux chromatographies sur colonne pour obtenir la grisorixine avec une pureté suffisante.

L'évaporation sous vide de la solution éthérée fournit l'antibiotique sous forme d'une mousse blanche solide.

Cette mousse s'est révélée d'une pureté suffisante pour obtenir des cristaux des différents sels.

Il a cependant été possible d'obtenir la grisorixine avec une pureté plus grande par chromatographie sur plaques préparatives.

1-1-2 Préparation des sels d'argent et de thallium (*)

Il est nécessaire de préparer d'abord le sel de sodium, puis le passage aux autres sels s'effectue ainsi :

sel de sodium → sel d'argent → sel de thallium

(*) La purification de la grisorixine, ainsi que la préparation de ses différents sels, ont été effectuées au Laboratoire de Chimie Organique 3 de la Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand (Professeur : M.KERGOMARD) par P.GACHON.
Les spectres Infra-rouge et de RMN nous ont également été fournis par P.GACHON.

La mousse blanche obtenue par chromatographie sur colonne est dissoute dans un mélange eau-éthanol (50% en volume). On ajoute à cette solution une solution N/10 de soude, jusqu'au pH de 8-9. On évapore à sec le mélange réactionnel, et on dissout le résidu dans du méthanol. A la solution filtrée obtenue, on additionne de l'eau jusqu'à léger trouble. On laisse évaporer à l'air. Le sel de sodium précipite sous forme cristallisée. On le filtre.

Point de fusion du sel de sodium : F = 242-246°C

Le sel de sodium ainsi obtenu est redissous dans un mélange eau-éthanol (50% en volume). On ajoute à cette solution une solution de nitrate d'argent , on laisse évaporer à l'obscurité. Le sel d'argent précipite. On le recristallise dans un mélange eau-acétone.

Point de fusion du sel d'argent : F = 147-153°C

Les cristaux de sel d'argent sont sensibles à la lumière qui les rend très vite opaques. Ils perdent alors leur caractère monocristallin. Ils sont stables sous l'effet des rayons X, et restent limpides bien qu'ils brunissent après un séjour prolongé dans le faisceau.

Pour obtenir le sel de thallium, on dissout le sel d'argent dans une solution eau-éthanol. On ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure de thallium, en très faible quantité (proportionnelle à la quantité de sel d'argent utilisée). Le précipité de chlorure d'argent est filtré, et on laisse évaporer la solution filtrée. Le sel de thallium précipite. Il est recristallisé dans un mélange eau-acétone.

Les cristaux du sel de thallium sont moins beaux que ceux du sel d'argent, ils sont en général maclés.
De plus, ils s'altèrent lentement sous l'effet des rayons X.

1-2 DONNEES CHIMIQUES

1-2-1 Analyse élémentaire de la grisorixine (%) :

	trouvé	calculé (ultérieurement)
C	67,38	67,76
H	10,17	9,67
O	22,15	22,57

1-2-2 Spectres Infra-rouge :

La complexité de la molécule rend l'étude de ces spectres délicate, et les renseignements fournis sont peu nombreux.

On peut noter surtout sur le spectre I.R. de la grisorixine dans CH $C\ell_3$ (Figure 1) :

- Entre 3400 et 3100 cm^{-1}, une bande large intense correspondant aux vibrations d'allongement de la liaison O-H.
- Trois pics très intenses respectivement à 2980, 2950 et 2895 cm^{-1}, correspondant aux vibrations d'allongement des liaisons C-H dans CH_3 et CH_2, à des fréquences légèrement supérieures aux fréquences habituelles.
- Un pic intense vers 1720 cm^{-1}, correspondant aux vibrations d'allongement de la liaison C=O.
- Un pic, intense également, à 1470 cm^{-1}, correspondant aux vibrations de déformations des liaisons C-H.
- Enfin, dans la région 1020-1150 cm^{-1}, une série de pics intenses correspondant aux vibrations d'allongement asymétrique des groupes C-O-C et des groupes C-C-C.

Le spectre Infra-rouge du sel d'argent de la grisorixine est fort peu différent de celui de l'acide.

On note essentiellement l'apparition de deux bandes d'absorption qui résultent des vibrations d'allongement asymétrique (1570 cm^{-1}) et d'allongement symétrique (1400 cm^{-1}) de l'ion carboxylate.

Mais la bande due aux vibrations d'allongement de la liaison C=O est encore présente.

1-2-3 Spectre de R.M.N.

Là encore, comme en Infra-rouge, les informations recueillies sont peu abondantes.

Le spectre de résonance magnétiqu nucléaire présente (Figure 2) :

- Un massif très large entre 0,65 et 2,8 p.p.m. Ce massif révèle la présence de nombreux groupements CH_3 et CH_2.
- Un singulet à 3,33 p.p.m. Ce déplacement chimique est caractéristique d'une fonction éther O-CH_3.

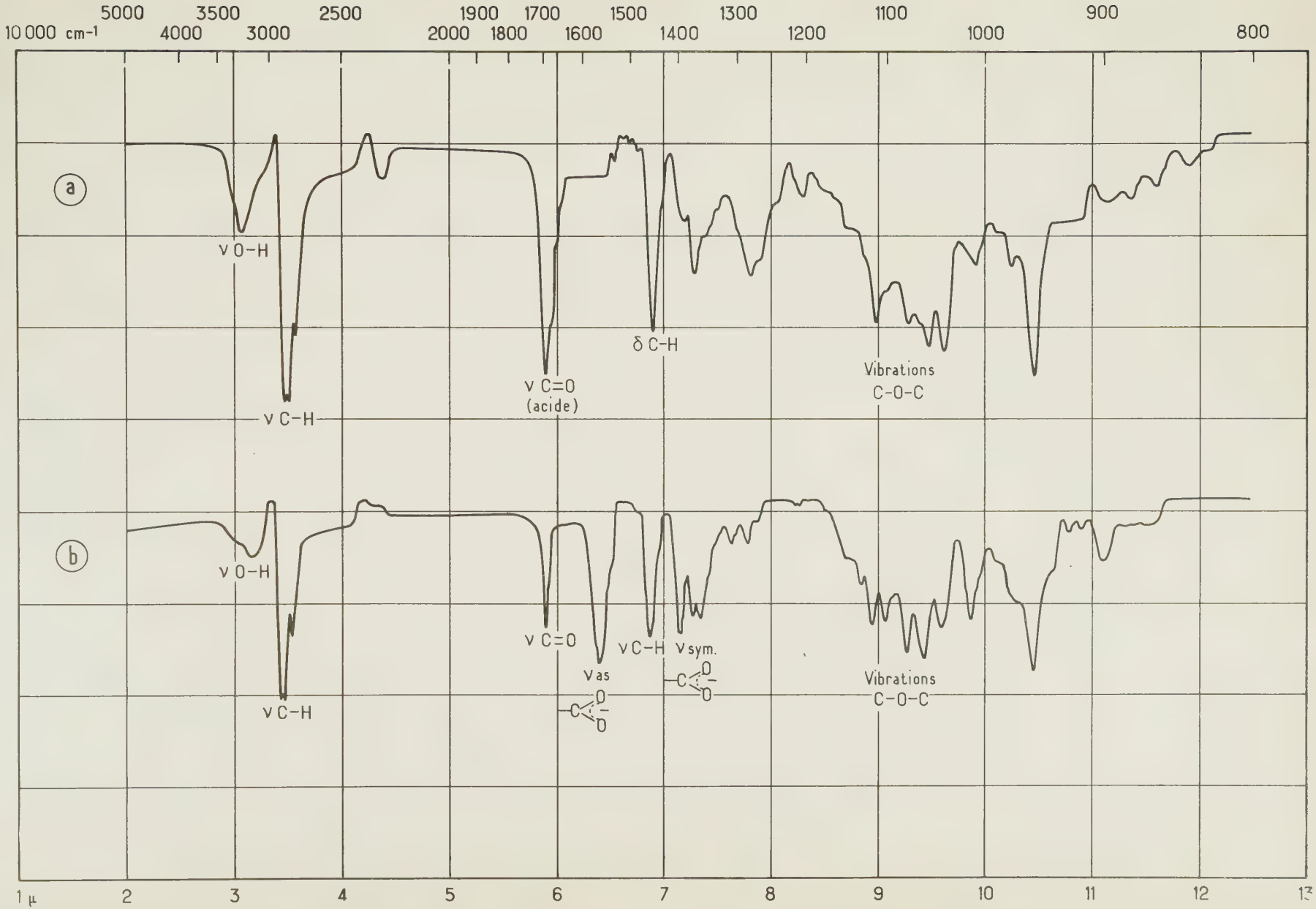


FIGURE 1 : Spectres infra-rouge a - acide
b - sel d'argent

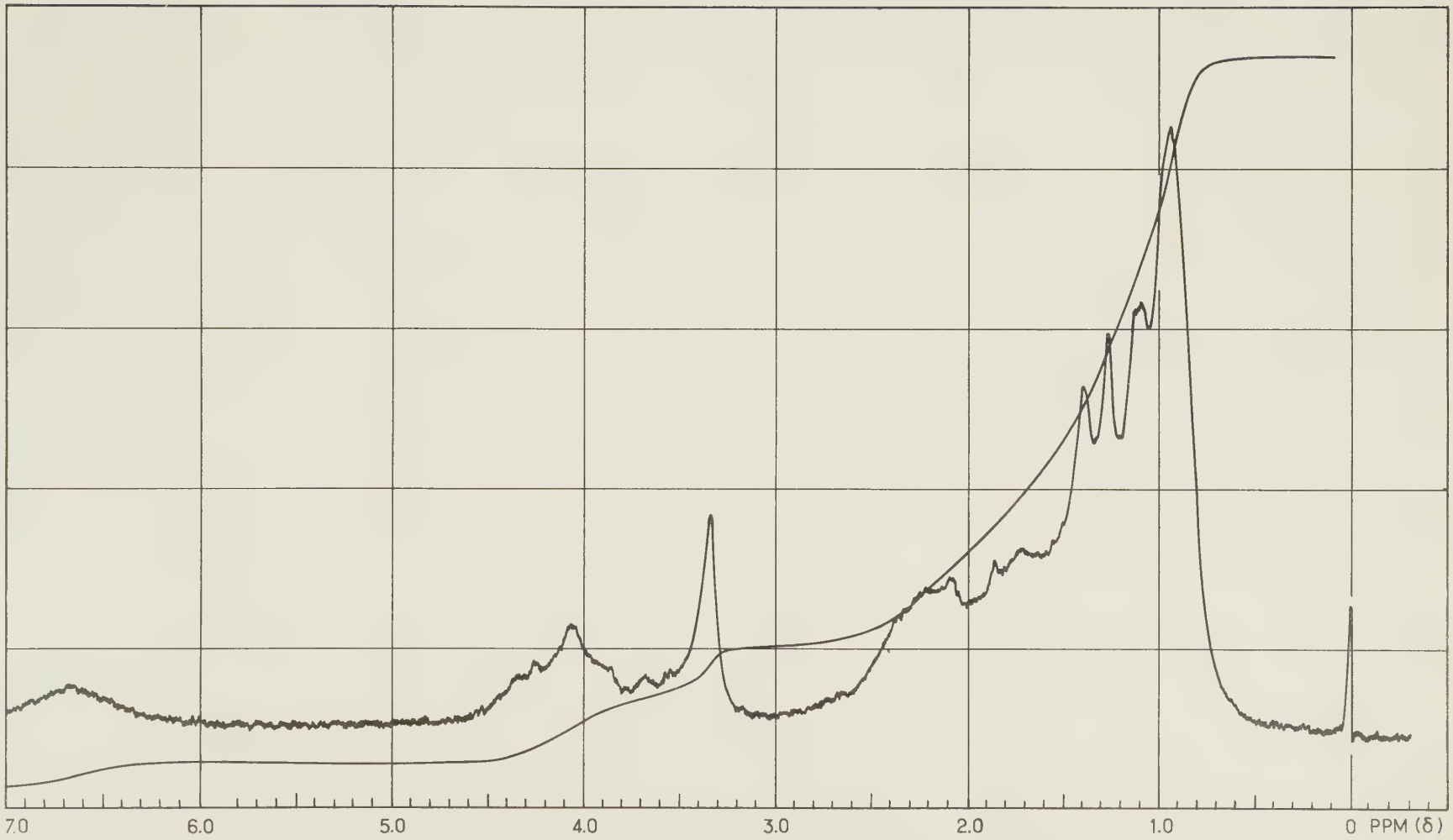


FIGURE 2 : Spectre de résonance magnétique nucléaire

. Un massif entre 3,5 et 4,5 p.p.m. Ce massif est dû à la résonance de protons voisins de fonctions éther.

. Un massif centré à 6,65 p.p.m. .

1-2-4 Spectre de masse :

Ce spectre est également très compliqué et ne fournit que peu de renseignements. Le pic de masse semble être situé à m/e = 720.

C'est en partant de cette masse moléculaire erronée que l'on avait pensé que la molécule de grisorixine comportait 41 atomes de carbone.

1-2-5 Résultats de l'étude chimique :

En fonction de l'analyse spectrométrique de la grisorixine, et des résultats fournis par diverses réactions chimiques, il semblait donc vraisemblable que la molécule, de formule brute supposée $C_{41}O_{10}H_{72-74}$, comportait les fonctions suivantes :

- une fonction acide carboxylique
- une fonction éther $O-CH_3$
- deux fonctions alcool
- plusieurs fonctions éther cycliques
- une fonction spiro-acétal

Il paraissait très difficile de parvenir à élucider la formule développée par les seules méthodes chimiques, c'est pourquoi une étude cristallographique fut entreprise, ainsi qu'il avait déjà été fait pour deux antibiotiques extraits eux aussi de streptomyces, la nigéricine et la monensine.

1-3 STRUCTURE DU SEL D'ARGENT

1-3-1 Données cristallographiques

a - Groupe spatial :

Le groupe spatial a été déterminé à partir de clichés de Weissenberg.

L'examen de clichés effectués grâce à des cristaux montés suivant deux directions perpendiculaires, a montré que seules étaient présentes les réflexions obéissant aux conditions suivantes :

h k ℓ	:	sans condition
0 k ℓ h 0 ℓ h k 0		sans condition
h 0 0	:	h = 2n
0 k 0	:	k = 2n
0 0 ℓ	:	ℓ = 2n

Système cristallin : orthorhombique

Mode de réseau : simple

Groupe spatial : $P2_1\ 2_1\ 2_1$

b - Paramètres cristallins

Ils ont été déterminés à partir des clichés de Weissenberg de deux cristaux montés suivant des axes cristallographiques différents.

Ces deux clichés représentent donc deux plans principaux du réseau réciproque.

On a mesuré, sur chacun de ces clichés, pour une cinquantaine de réflexions, la valeur 4 θ. Un étalon de cuivre permet de corriger essentiellement la contraction du film lors du traitement pour les valeurs de θ ainsi obtenues.

Enfin, à partir des valeurs approximatives des paramètres, calculées directement, on obtient par affinement par moindres carrés sur les 50 réflexions dont on a déterminé l'angle de Bragg, des valeurs précises pour les trois paramètres de la maille :

$a = 20{,}011 \pm 0{,}003$ Å
$b = 17{,}266 \pm 0{,}003$ Å
$c = 13{,}330 \pm 0{,}002_5$ Å

Volume de la maille : 4605,6 $Å^3$

c - Densité

La densité, mesurée par flottation dans un mélange solution aqueuse de $ZnCl_2$ + eau, est :

d = 1,21

Cette valeur se révèlera paradoxalement être plus forte que la valeur calculée (1,18).

On en déduit, connaissant approximativement la masse moléculaire, le nombre de molécules de sel d'argent de la grisorixine par maille : 4.

d - Détermination expérimentale des facteurs de structure

Mesure des intensités

Pour le sel d'argent, les intensités des différentes réflexions ont été mesurées à l'aide d'un diffractomètre automatique Siemens "off line", équipé d'un compteur à scintillations (*).

L'appareil est dit "off line" lorsque les données de réglage pour les différentes réflexions ont été précédemment calculées sur ordinateur, en fonction des paramètres cristallins et de l'orientation du cristal par rapport aux axes du diffractomètre. Ces données, sous forme de bande perforée, sont décodées par un lecteur de bande qui commande les différents réglages de l'appareil.

Le diffractomètre automatique "on line" est, lui, directement commandé par un petit ordinateur auquel il est connecté.

Dans les deux cas, les résultats sont obtenus à la sortie sous forme de bande perforée.

Le diffractomètre utilisé est un "trois cercles". Une réflexion en position générale est ramenée dans le plan équatorial par rotation des cercles χ et ϕ . Le troisième cercle permet d'amener le cristal en position de réflexion de Bragg. Ce mouvement est couplé au mouvement du compteur qui se place en 2 θ suivant la direction du faisceau diffracté, afin de mesurer l'intensité intégrée (Figure 3).

(*) Les mesures ont été effectuées, pour le sel d'argent, au laboratoire de Cristallographie du C.N.R.S. à Bellevue.

Je tiens à remercier Monsieur Rérat et ses collaborateurs de leur accueil très sympathique, ainsi que du temps et des conseils qu'ils me prodiguèrent.

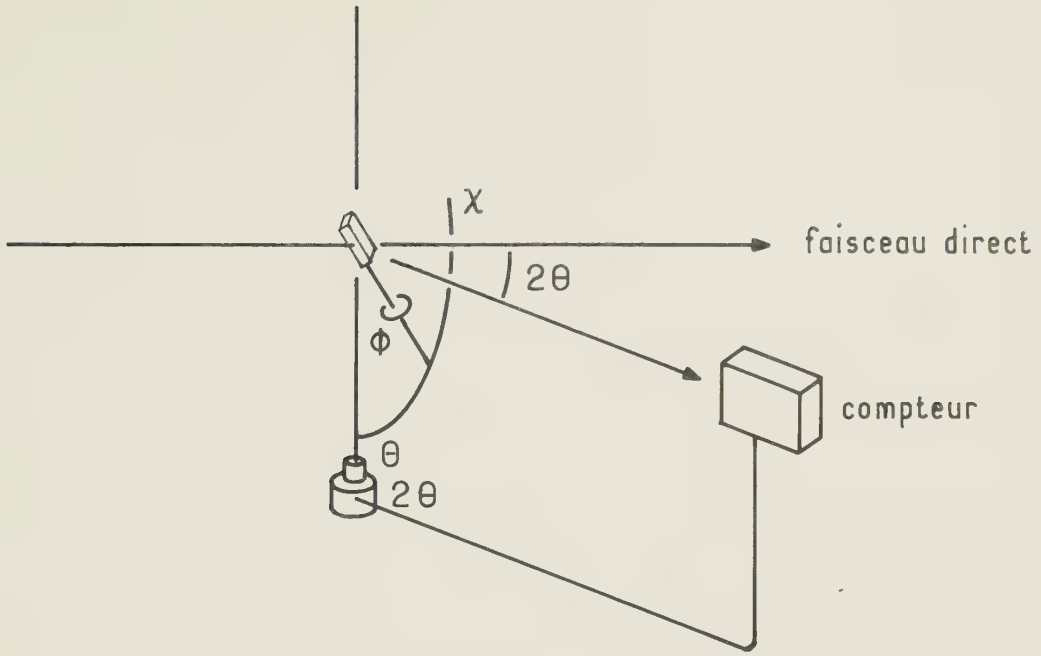


FIGURE 3 : Schéma d'un diffractomètre "trois cercles"

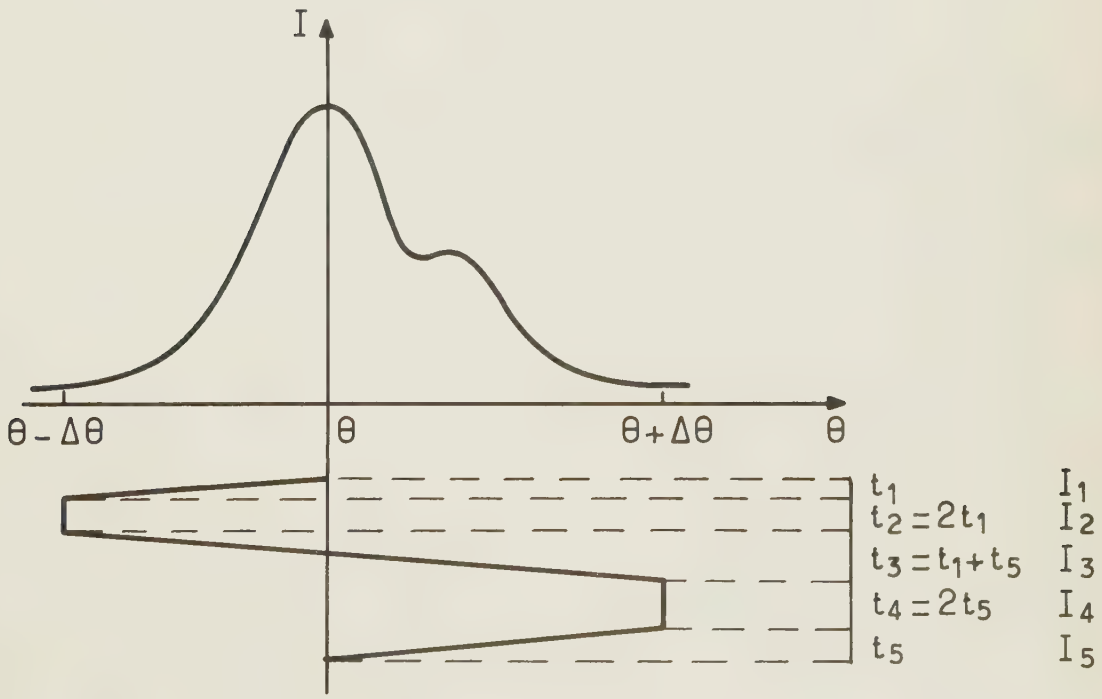


FIGURE 4 : Méthode des cinq points

Dans le cas où le faisceau direct des rayons X est divergent et baigne complètement le cristal, on considère que l'intensité intégrée est la mesure de toute l'énergie des rayons X que ce cristal peut diffracter dans une direction correspondant à un noeud donné du réseau réciproque.

Plusieurs techniques de mesure des intensités intégrées ont été mises au point. Nous avons utilisé la technique cristal mobile - compteur mobile, dans le cas où le compteur se déplace avec une vitesse angulaire double de celle du cristal (balayage $\theta - 2\theta$).

Certaines conditions expérimentales sont requises pour obtenir des mesures correctes :

1°/ - La réponse du compteur doit être uniforme sur toute la surface du scintillateur atteinte par le rayon diffracté.

2°/ - Le cristal doit être irradié uniformément.

3°/ - Tout élément de volume du cristal doit diffracter sur toute la bande de longueur d'onde de la radiation. Ceci implique que le cristal tourne d'un angle θ (et le compteur d'un angle 2θ) suffisamment grand, de façon à mesurer effectivement les contributions à l'intensité dues au doublet α_1 et α_2.

4°/ - L'ouverture du compteur doit être assez grande pour recevoir tout le faisceau diffracté pendant la rotation requise du cristal. Pour un cristal réel, donc mosaïque, il est nécessaire de travailler avec un faisceau divergent de façon à se trouver dans les conditions de Bragg pour les différents cristallites. Il en résulte un élargissement angulaire de la réflexion. Cette largeur angulaire, aisément mesurable, définit le choix de l'ouverture du compteur.

5°/ - Tout élément de volume du cristal doit contribuer avec un même poids à l'énergie totale diffractée. Il faut donc qu'à des incréments angulaires égaux de la rotation du cristal correspondent des poids égaux dans la somme.

Si ces conditions sont remplies, la mesure de cette énergie totale diffractée correspond bien à l'intensité intégrée (ALEXANDER, SMITH, 1962).

Les mesures ont été effectuées suivant la méthode dite "des cinq points" (Figure 4).

Les angles de réglage lui ayant été fournis, le diffractomètre se place au maximum de la réflexion dont on veut mesurer l'intensité. Une évaluation rapide de cette intensité au maximum permet de choisir le coeffi-

cient de temps de mesure K_t^* et éventuellement un filtre d'atténuation : si l'intensité mesurée est trop faible, le temps de mesure de base est multiplié par le coefficient K_t, si elle est trop forte, un filtre d'atténuation est interposé entre le faisceau direct et le cristal, de façon à rester dans la zone de réponse linéaire du compteur.

Le cercle $\theta - 2\theta$ du diffractomètre se déplace ensuite de la valeur θ du maximum de la réflexion à une valeur $\theta - \Delta\theta_1$, par pas de 1/100e de degré. Après chaque déplacement de 1/100e de degré en θ, le cristal et le compteur s'arrêtent et une mesure est effectuée pendant le temps de mesure élémentaire (que multiplie le coefficient K_t). Lors du déplacement de θ à $\theta - \Delta\theta_1$, on a mesuré une intensité I_1 correspondant à la demi-réflexion, pendant un temps t_1.

Le diffractomètre s'arrête alors pendant un temps $t_2 = 2\ t_1$ pour mesurer le fond continu. Cette mesure donne une valeur I_2.

Le cercle $\theta - 2\theta$ se déplace ensuite de l'angle $\theta - \Delta\theta_1$ à l'angle $\theta + \Delta\theta_2$ et effectue à nouveau une mesure par pas, pendant un temps $t_3 = t_1 + t_5$ d'où la valeur I_3.

Une deuxième mesure du fond continu, de l'autre côté du pic, est faite en $\theta + \Delta\theta_2$ pendant un temps $t_4 = 2\ t_5$ et fournit la valeur I_4.

Enfin un nouveau déplacement par pas est effectué de $\theta + \Delta\theta_2$ à θ, pendant un temps t_5, d'où la valeur I_5.

Donc,par cette méthode, on balaye deux fois intégralement la réflexion, et on mesure deux fois le fond continu, de part et d'autre.

La valeur de l'intensité de la réflexion, corrigée du fond continu, est donc :

$$I = (I_1 + I_3 + I_5 - I_2 - I_4)$$

Les conditions d'obtention de mesures correctes 1°/ et 2°/ sont satisfaites par l'appareillage lui-même, respectivement par la qualité du compteur et la qualité de la source de rayons X.

La condition 5°/ est également satisfaite par l'appareillage; en effet, pour qu'à des incréments angulaires égaux de la rotation du cristal correspondent des poids égaux dans la somme de l'intensité diffractée, il faut que l'intensité de la source ne varie pas dans le temps. La source de rayons X est donc stabilisée, et de plus, pour tenir compte d'éventuelles

---

(*) Les mesures au diffractomètre doivent obéir à un compromis. Il faut bien sûr d'une part qu'elles soient précises, mais il faut d'autre part qu'elles soient suffisamment rapides, en particulier parce que le nombre de réflexions observables est plus grand qu'avec les méthodes photographiques, ou parce qu'il arrive que le cristal se dégrade sous l'effet des rayons X (ce qui fut le cas pour le sel de thallium de la grisorixine).

variations, les mesures sont réalisées pas par pas.

Pour satisfaire à la condition 3°/, il faut tenir compte du fait que l'écart $\theta\alpha_2 - \theta\alpha_1$ (écart entre les angles de Bragg pour la radiation $K\alpha_2$ et pour la radiation $K\alpha_1$) croît lorsque θ croît. Il faut également tenir compte de la taille et de la qualité du cristal. Des mesures préalables permettent de déterminer les valeurs à attribuer à $\Delta\theta_1$ et à $\Delta\theta_2$.

Les conditions optimales de divergence du faisceau incident et d'ouverture du compteur (condition 4°/) peuvent être définies empiriquement de façon à obtenir, pour une réflexion donnée, l'intensité maximum.

La méthode des "cinq points" satisfait donc aux conditions précédemment énoncées et permet d'obtenir une bonne mesure de l'intensité intégrée.

Cristal :

Dimensions : 0,2 x 0,2 x 0,15 mm^3

Aspect : limpide-incolore

Forme : prisme droit sensiblement cubique

Axe de rotation : C

Radiation utilisée : CuKα (λ = 1,5418 Å)

Nombre de réflexions indépendantes observables avec la radiation du cuivre :	5262
Nombre total de réflexions mesurées :	4923
Nombre de réflexions mesurées non nulles :	3912

Calcul des facteurs de structure observés

$$F_o = \sqrt{I \cdot \frac{1}{L_p} \cdot \frac{1}{K_t} \cdot K_f}$$

I : intensité obtenue par la méthode des cinq points

K_t : coefficient de temps

K_f : coefficient de filtre

L_p : facteur de Lorentz-polarisation

Au diffractomètre automatique, toutes les mesures sont faites dans le plan équatorial, de sorte que la correction tenant compte des effets cinématique et de polarisation prend une forme simple :

$$Lp = \frac{1 + \cos^2 2\theta}{\sin 2\theta}$$

Calcul du coefficient d'absorption μ :

Si I_o est l'intensité incidente d'un faisceau de rayons X sur un cristal, l'intensité transmise I est telle que :

$$I = Io\ e^{-\mu t}$$

t : épaisseur du cristal traversé
μ : coefficient d'absorption linéaire

μ dépend de la longueur d'onde de la radiation utilisée, il croît en même temps que cette longueur d'onde, avec cependant des discontinuités.

Dans le cas d'un cristal composé de i atomes, éventuellement de nature différente, on a :

$$\mu = \frac{n}{V_c} \sum_i (\mu_a)_i$$

n : nombre de molécules par maille
V_c : volume de la maille
$\sum_i$: somme sur tous les atomes d'une seule molécule
μ_a : coefficients d'absorption atomiques (tables internationales - volume III p.166)

Pour le cristal étudié, de formule brute $C_{40}\ O_{10}\ H_{67}\ Ag$, on a :

$$\mu = 39{,}7\ cm^{-1}$$

et R = 0,19 mm (R étant le rayon moyen du cristal assimilé à une sphère)

d'où $\mu R = 0{,}38$

Le facteur d'absorption A^* varie de 1,80 (pour $\theta = 0°$) à 1,71 (pour $\theta = 70°$) (Tables Internationales - volume II, p.302).

Dans ces conditions, il n'est pas nécessaire d'effectuer de correction d'absorption.

1-3-2 Détermination d'une structure approchée

a - Détermination de K et B par la méthode de WILSON :

Les facteurs de structure observés que nous avons calculés sont à une échelle arbitraire. Il est nécessaire de les ramener à l'échelle absolue, c'est-à-dire telle que les facteurs de structure correspondent à ceux obtenus avec tous les atomes d'une maille élémentaire; il en résulte que la transformée de Fourier de facteurs de structure ainsi mis à l'échelle donnera la densité électronique (en électrons par $Å^3$) de la molécule étudiée.

La méthode de WILSON (WILSON, 1942; HARKER, 1948)permet le calcul du facteur d'échelle général K tel que :

$$|F| = K\ Fo$$

Elle fournit en même temps le facteur d'agitation thermique moyen B pour tous les atomes de la maille.

La valeur du facteur de structure est :

$$F(\underset{\sim}{H}) = \sum_j f_j(\underset{\sim}{H}) \exp(-B\, s^2).\exp(i\, 2\pi\, \underset{\sim}{H}.\, \underset{\sim}{r}j)$$

$\underset{\sim}{H}$: représente les indices h k ℓ d'une réflexion dans le réseau réciproque

$\sum_j$: somme sur tous les atomes de la maille

$f_j(\underset{\sim}{H})$: facteur de diffusion atomique pour la réflexion H considérée

$\underset{\sim}{r}_j$: représente les coordonnées x_j, y_j, z_j du $j^{ème}$ atome dans l'espace direct

$$s^2 = \frac{\sin^2\theta}{\lambda^2}$$

Or $|F|^2 = F.F^*$

F^* : conjugué de F

$$\rightarrow |F(\underset{\sim}{H})|^2 = \sum_i \sum_j f_i(\underset{\sim}{H}).\, f_j(\underset{\sim}{H}) \exp(-B\, s^2).\exp\left[i\, 2\pi\, \underset{\sim}{H}.\, (\underset{\sim}{r}i - \underset{\sim}{r}j)\right]$$

$$|F(\underset{\sim}{H})|^2 = \sum_j f_j^2(\underset{\sim}{H}) \exp(-2B\, s^2) + \sum_i \sum_{j \atop i \neq j} f_i(\underset{\sim}{H}).f_j(\underset{\sim}{H}) \exp(-2B\, s^2) \exp\left[i2\pi \underset{\sim}{H}.(\underset{\sim}{r}_i - \underset{\sim}{r}_j)\right]$$

en séparant la somme en deux termes, pour i = j et pour i ≠ j.

Si l'on fait la moyenne sur toutes les réflexions d'indices h k ℓ , le deuxième terme, qui peut être positif ou négatif, a une valeur moyenne nulle.

Donc $\overline{|F|^2} = \overline{\sum_j f_j^2 \exp(-2 B s^2)}$

$$|F| = K F_o \quad \rightarrow \quad K^2 \overline{F_o^2} = \overline{\sum_j f_j^2 \exp(-2 B s^2)}$$

Si l'on répartit les réflexions en zones de $\frac{\sin\theta}{\lambda}$ suffisamment petites pour qu'à l'intérieur de chaque zone on puisse considérer $\exp(-2 B s^2)$ comme constant, mais suffisamment grandes pour contenir un nombre assez élevé de réflexions dont la valeur moyenne $\overline{|F|^2}$ corresponde aux conditions définies ci-dessus ($\sum_i \sum_{\substack{j \\ i \neq j}} f_i(H) f_j(H) \exp(-2B s^2) \exp\left[i 2\pi H(r_i - r_j)\right]$ a une valeur moyenne nulle, on aura pour une zone :

$$K^2 \exp(2 B s^2) = \frac{\overline{\sum_j f_j^2}}{\overline{F_o^2}}$$

soit encore : $2 \log K + 2 B s^2 = \log \frac{\overline{\sum_j f_j^2}}{\overline{F_o^2}}$

Donc la courbe représentant $\log \frac{\overline{\sum_j f_j^2}}{\overline{F_o^2}}$ en fonction de $s^2 = \frac{\sin^2\theta}{\lambda^2}$ (valeur moyenne de $\frac{\sin^2\theta}{\lambda^2}$ dans chaque zone) est une droite de pente 2 B et d'ordonnée à l'origine 2 Log K.

Les résultats obtenus à partir de la courbe expérimentale (Figure 5) sont :

$$K = 2{,}94$$
$$B = 5{,}32 \text{ Å}^2$$

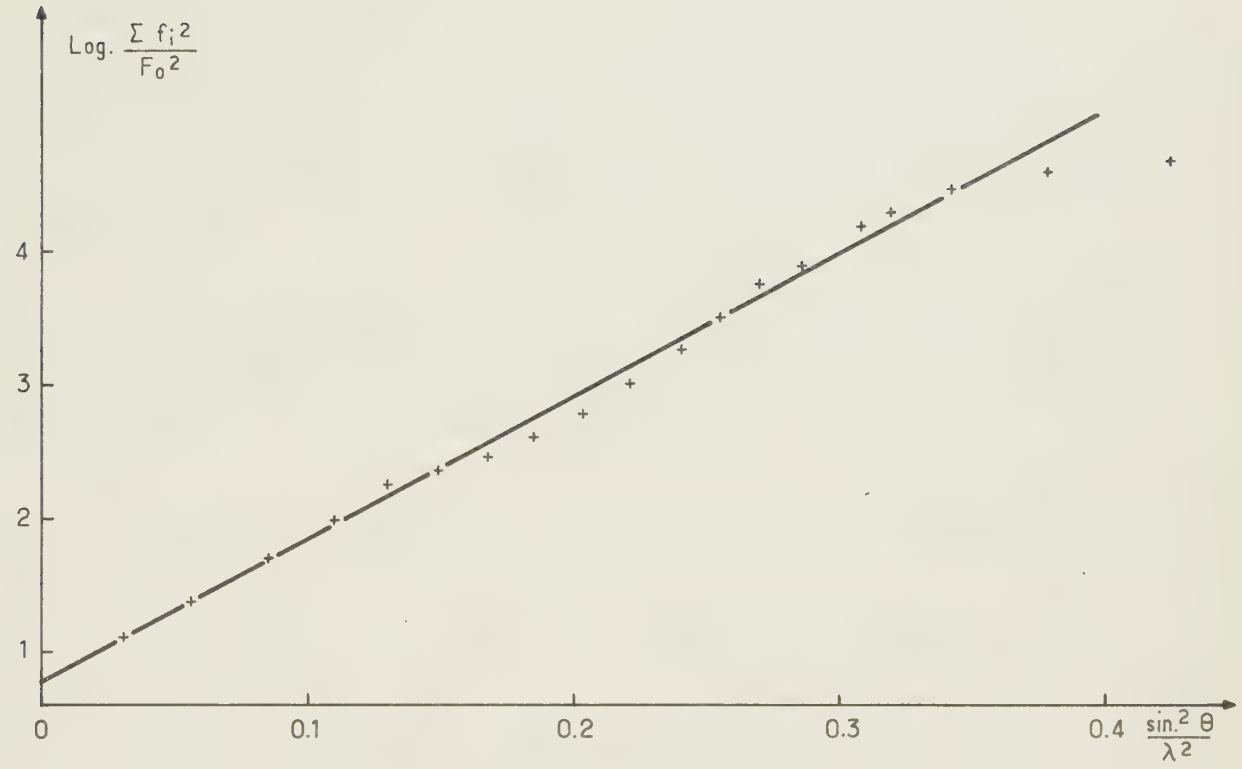


FIGURE 5 : Détermination de B et de K par la méthode de Wilson

Notons que la valeur obtenue pour K, à la fin de l'affinement se révèlera être K = 2,929.

De même les coefficients d'agitation thermique isotrope pour les différents atomes ont pris des valeurs voisines de 5 $Å^2$.
En particulier, pour l'argent : B_i = 5,125 $Å^2$.

La méthode de WILSON fournit donc d'excellents résultats, même dans ce cas où la différence de nature chimique des atomes est grande.

b - Méthode de l'atome lourd

Nous avons obtenu, à partir des intensités mesurées au diffractomètre, les valeurs des facteurs de structure observés, qui ont été ensuite mis à l'échelle absolue.

La densité électronique $\rho(\underset{\sim}{r}_j) = \frac{1}{v} \sum_{H} F(\underset{\sim}{H}) \exp(-i2\pi\, \underset{\sim}{H}.\underset{\sim}{r}_j)$ est la transformée de Fourier des amplitudes diffractées. On connaît les modules de cette amplitude : ce sont les facteurs de structure observés. Les phases peuvent être déterminées a priori en partant de relations statistiques entre les facteurs de structure, relations qui sont à la base des méthodes directes. On peut aussi élaborer une hypothèse à partir des données chimiques, physiques et cristallographiques disponibles, et calculer alors les phases correspondantes.

La méthode la plus utilisée pour des molécules de complexité voisine de celle de la molécule étudiée est encore à l'heure actuelle la méthode de l'atome lourd. En effet, si le composé étudié présente un atome suffisamment lourd par rapport au reste de la molécule, cet atome peut constituer à lui seul une première hypothèse de travail.

Décomposons l'expression donnant les facteurs de structure en deux termes :

$$F(\underset{\sim}{H}) = f_L(\underset{\sim}{H}) \exp(i\, 2\pi \underset{\sim}{H}.\underset{\sim}{r}_L) + \sum_j f_j(\underset{\sim}{H}) \exp(i\, 2\pi \underset{\sim}{H}.\, \underset{\sim}{r}_j)$$

$f_L(\underset{\sim}{H})$: facteur de diffusion atomique de l'atome lourd

$\sum_j$: somme dur les atomes autres que l'atome lourd

$f_j(\underset{\sim}{H})$: facteur de diffusion atomique de l'atome j.

f_L est beaucoup plus grand que f_j ; d'autre part, les atomes "légers" (C, O dans la molécule considérée) ont des facteurs de diffusion atomique voisins. Ces atomes étant répartis assez au hasard à l'intérieur de la maille, leurs phases sont également réparties au hasard. Donc le module de la contribution des atomes légers est petit et la phase Φ_L de l'atome lourd est une assez bonne approximation de la phase globale Φ_G. C'est ce que traduit la Figure 6 donnant la représentation d'une amplitude dans le plan complexe.

Si, dans le calcul de la densité électronique, on attribue à chaque facteur de structure observé la phase due à la contribution du seul atome lourd, on obtiendra, par synthèse de Fourier, une représentation approchée de la structure.

Ces calculs - facteurs de structure et synthèses de Fourier - sont effectués sur ordinateur. L'exploration de sections de la densité électronique dans une fraction convenable de la maille permet en général de localiser

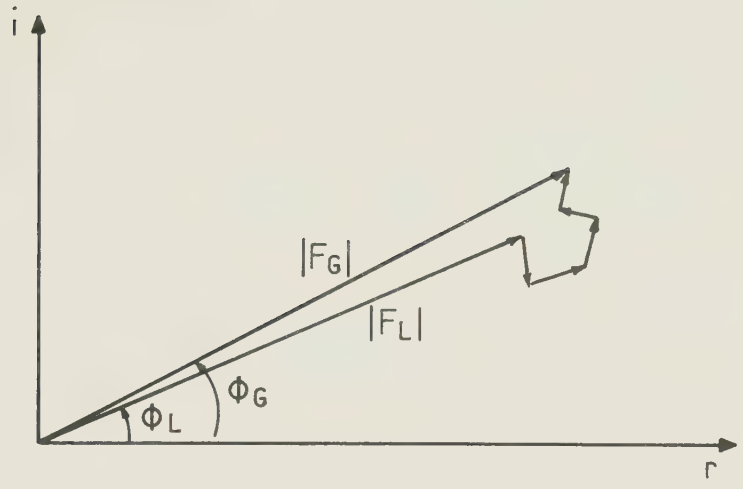


FIGURE 6 : Méthode de l'atome lourd

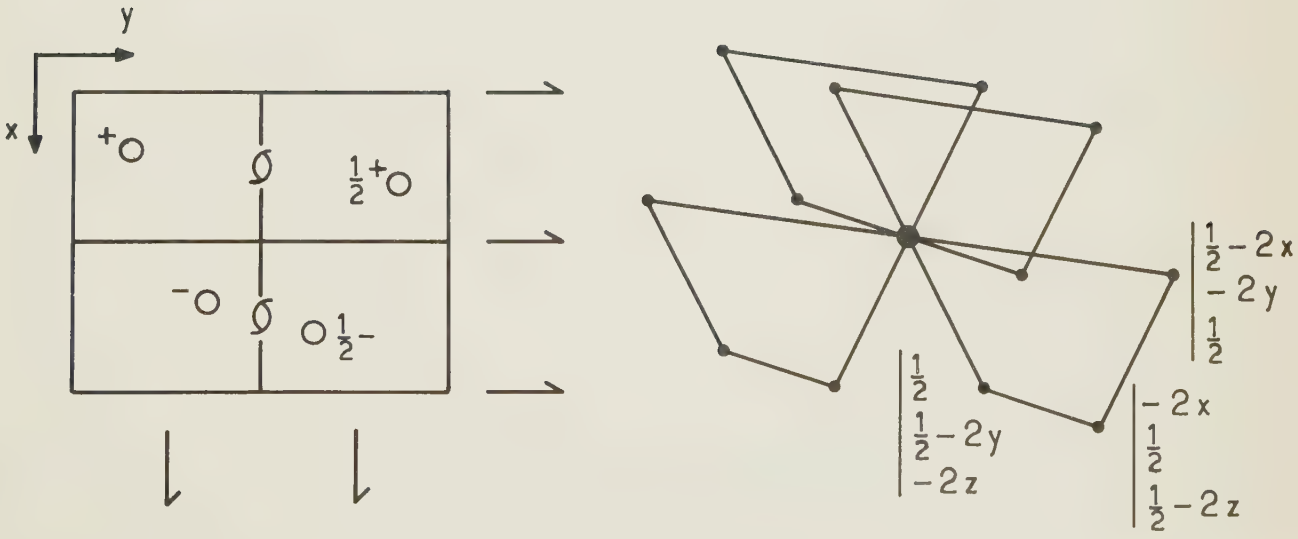


FIGURE 7 : Espace direct, espace de Patterson en $P2_12_12_1$

certains atomes. Le calcul des distances interatomiques et des angles de liaisons sert de test pour rejeter les pseudo-atomes correspondant à des pics parasites de la densité électronique.

Le processus est répété en incluant les nouveaux atomes ainsi déterminés.

Plusieurs cycles sont généralement nécessaires pour parvenir ainsi à la localisation approchée de tous les atomes de la molécule.

Mise en oeuvre de cette méthode

Tous les calculs ont été réalisés sur ordinateur IBM 360-44 en utilisant des programmes N.R.C. (AHMED et al. 1966).

Il faut tout d'abord déterminer la position de l'atome lourd, ce qui est en général réalisé par la méthode de Patterson.

Sur une fonction de Patterson à l'échelle absolue, le maximum d'intensité d'un pic correspondant à une distance entre deux atomes est égal au produit des numéros atomiques des atomes considérés.

La hiérarchie des différents pics de Patterson sera :

Ag - Ag : 2200

Ag - C : 280

C - C : 36

Les pics de l'atome lourd seront donc très facilement identifiables. Dans le groupe $P2_12_12_1$, à un atome de coordonnées x, y, z dans l'unité fondamentale, correspondront parsymétrie 4 atomes :

$$x, y, z \; ; \quad \frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z \; ; \quad \frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -z \; ; \quad -x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$$

dans la maille (Figure 7 a).

Ces 4 atomes donneront dans l'espace de Patterson 12 pics par maille (Figure 7 b), soit 3 dans l'unité fondamentale :

$$\frac{1}{2} - 2x, -2y, \frac{1}{2} \; ; \quad \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - 2y, -2z \; ; \quad -2x, \frac{1}{2}, \frac{1}{2} - 2z$$

Connaissant les coordonnées de ces pics de la fonction de Patterson, on a immédiatement les coordonnées x, y, z de l'atome lourd.

Un premier calcul de facteurs de structure avec seulement la contribution de l'atome d'argent conduit à un facteur de reliabilité (*) R = 0,38.

Les sections de la densité électronique calculée en attribuant aux facteurs de structure observés les phases de l'atome lourd (Figure 8) nous ont permis de trouver les positions de 33 atomes.

Un deuxième calcul de facteurs de structure est effectué avec la contribution de l'atome d'argent et de ces 33 atomes (ainsi que d'un pseudo-atome qui n'avait pu être éliminé par les tests de distances et d'angles). Tous les atomes "légers" sont considérés comme des carbones. Le facteur de reliabilité est alors de 0,29.

Les sections de densité électronique obtenues à ce stade fournissent les positions de 16 atomes supplémentaires (Figure 9).

Un troisième cycle de calcul - facteurs de structure et cartes de densité électronique - effectué sans l'introduction du pseudo-atome obtenu au premier cycle, n'amènera pas la réapparition de ce pseudo-atome, que l'on éliminera.

Avec l'introduction des 49 atomes dans le calcul des facteurs de structure, le facteur de reliabilité est de 0,22.

Un nouveau cycle a permis de déterminer la position du dernier atome de carbone.

La Figure 10 donne la série de Fourier composite, projetée sur le plan (100).

D'après l'intensité des pics trouvés sur les sections de densité électronique, et d'après les données chimiques (en particulier pour la fonction acide carboxylique), il a été possible d'identifier certains atomes d'oxygène.

D'autre part, lorsque l'enchaînement de 49 atomes a été connu, il nous est apparu qu'une grande similitude existait entre le composé étudié et la nigericine.

(*) Le facteur de reliabilité $R = \frac{\sum \left| K\,Fo - |Fc| \right|}{\sum K\,Fo}$ est un des facteurs qui permettent de contrôler la validité de l'hypothèse de structure.

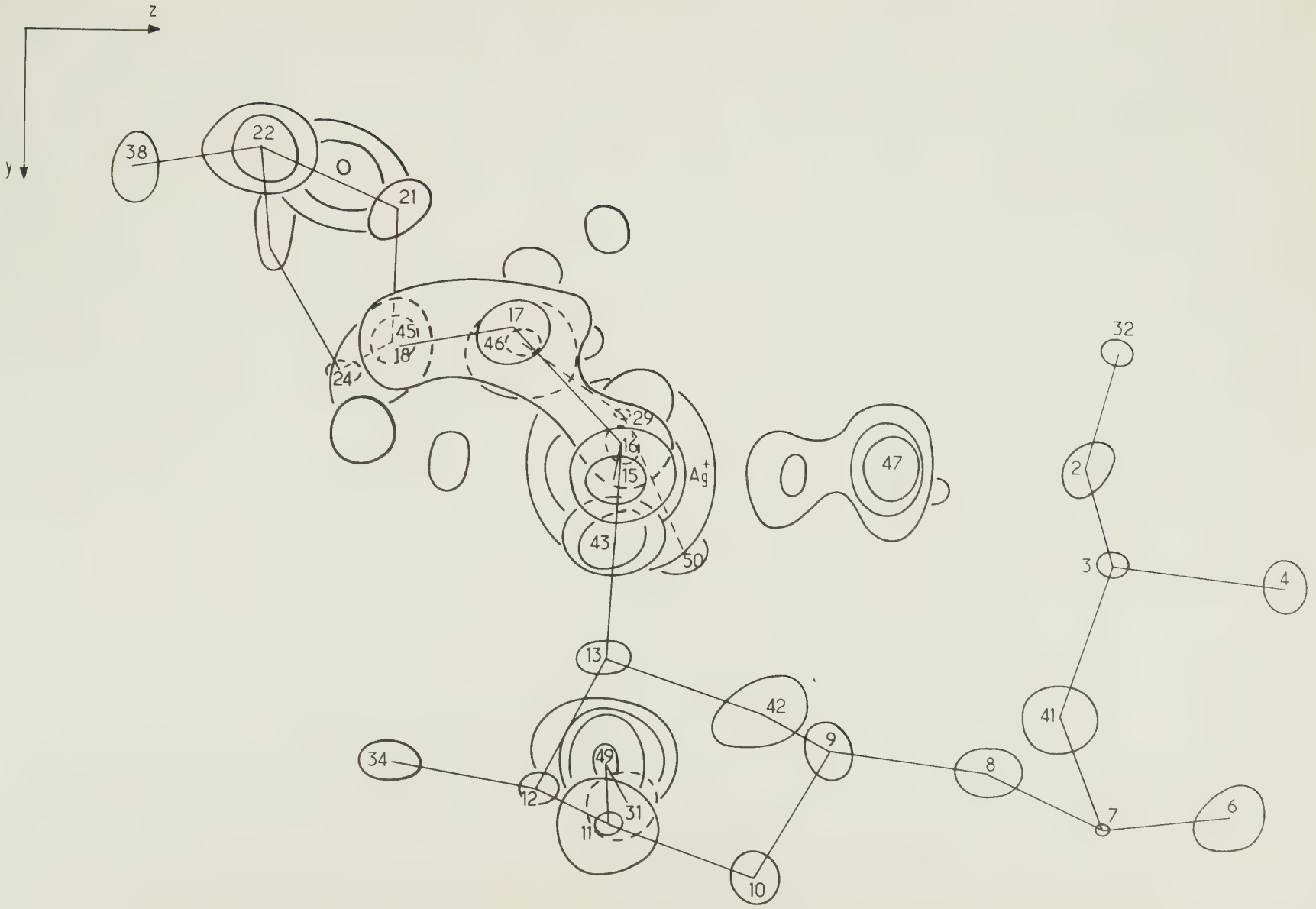


FIGURE 8 : Fourier composite à partir des phases de l'atome d'argent

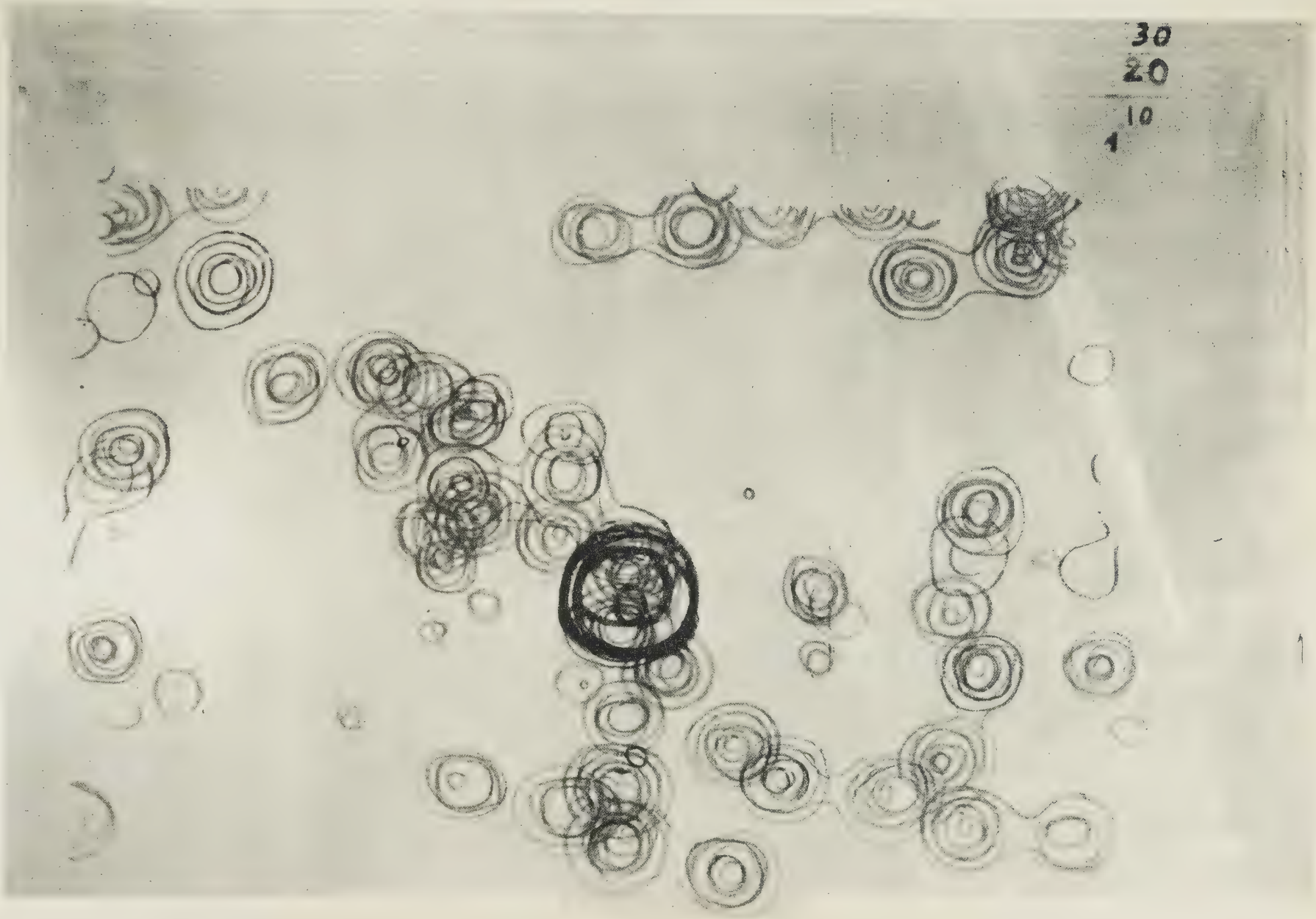


FIGURE 9 : Sel d'argent : sections de densité électronique avec les phases de 34 atomes

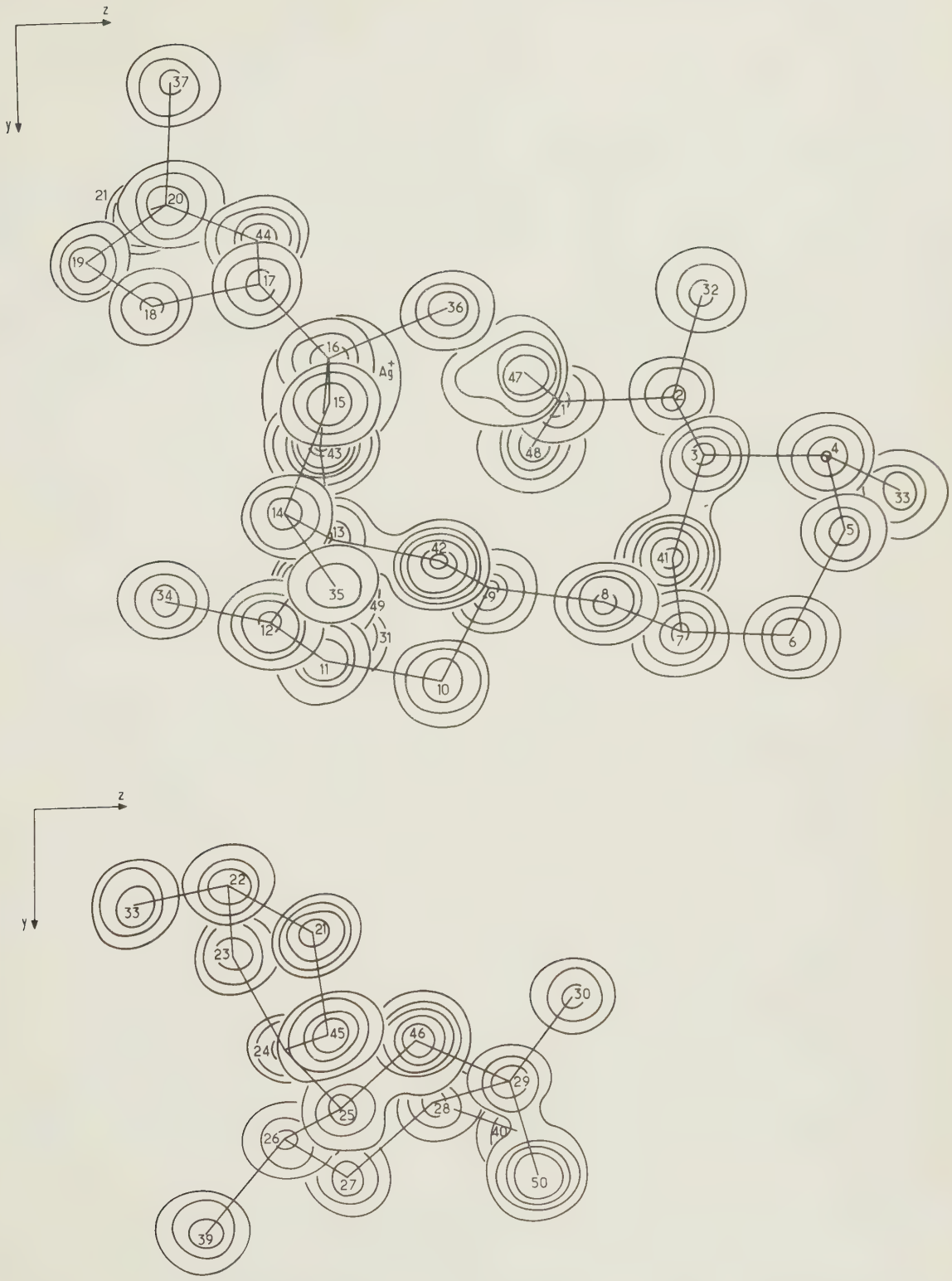


FIGURE 10 : Sel d'argent : Fourier composite final (la molécule a été représentée en deux parties, l'atome C(21) est commun).

1-3-3 Affinement :

Les positions que nous avons assignées aux différents atomes dans la maille n'ont été repérées que de façon imprécise sur les cartes de densité électronique. D'autre part, tous les atomes ont été affectés du même coefficient d'agitation thermique moyen B; or, ils ne subissent pas tous de la même façon l'effet de l'agitation thermique, qui de plus n'est pas isotrope.

C'est pourquoi les facteurs de structure calculés à partir de ces positions atomiques erronées et de ce coefficient d'agitation thermique isotrope commun sont notablement différents des facteurs de structure observés, lesquels sont en outre affectés d'erreurs expérimentales.

L'affinement a donc pour but de fournir de meilleurs paramètres atomiques, de façon à ce que la structure obtenue soit aussi semblable que possible à la structure réelle des molécules dans le cristal.

Il est réalisé en réduisant les écarts K Fo - Fc sur l'ensemble des réflexions, par la méthode des moindres carrés, en utilisant un affinement par blocs diagonaux.

Le facteur de reliabilité R sert de guide pour suivre la progression de l'affinement.

L'affinement proprement dit a été effectué en deux étapes: d'abord en affectant à chaque atome un coefficient d'agitation thermique isotrope, puis en passant aux coefficients d'agitation thermique anisotrope.

Nous avons ensuite tenu compte de la diffusion anormale. Enfin nous avons affiné en introduisant dans le calcul des Fc les positions des atomes d'hydrogène qui ont pu être localisés sur les fonctions de différences.

a - Affinement en tenant compte de l'agitation thermique

Les mesures expérimentales sont faites à la température ambiante, très supérieure au zéro absolu. Il en résulte que les atomes sont soumis à une agitation thermique, dépendant surtout de la nature de l'atome et de ses interactions (liaisons covalentes, forces de Van der Waals, etc...). Cette agitation est donc différente d'un atome à l'autre dans une même molécule, et constitue une grandeur qu'on peut affiner au même titre que la position.

Dans un premier temps, on suppose que l'agitation thermique est isotrope, c'est-à-dire que chaque atome se déplace de la même façon dans toutes les directions.

L'affinement "isotrope" a constitué un moyen supplémentaire d'identification des atomes d'oxygène. En effet, les atomes 44 et 45 ayant

été introduits dans l'affinement comme atomes de carbone, leurs coefficients d'agitation thermique prirent des valeurs très basses (1,56 et 1,59 $Å^2$) par rapport aux valeurs de ces coefficients pour les autres atomes d'oxygène (4 à 5 $Å^2$).

Au cours de cet affinement, la valeur de R est passée de 0,225 à 0,121.

En fait, une meilleure représentation de l'agitation thermique consiste à supposer que cette agitation est anisotrope, et qu'elle est représentée pour chaque atome par un tenseur du 2ème ordre dont on affine les 6 coefficients β_{ij} .

L'affinement sur les positions et l'agitation thermique anisotrope nous a conduits de R = 0,121 à R = 0,089 .

b - Diffusion anormale

Pour des cristaux non centrosymétriques, on a dans la plupart des cas :

$$F(\underset{\sim}{H}) = |F(\underset{\sim}{H})| \exp (i \Phi)$$

$$\text{et } F(\bar{\underset{\sim}{H}}) = |F(\underset{\sim}{H})| \exp (-i \Phi)$$

Donc les réflexions (h, k, ℓ) et $(\bar{h}, \bar{k}, \bar{\ell})$ ont des intensités égales.

C'est la loi de FRIEDEL.

Mais cette loi est mise en défaut dans le cas où un cristal non centrosymétrique contient un atome dont la discontinuité d'absorption apparaît à une longueur d'onde légèrement supérieure à la longueur d'onde de la radiation utilisée, ou bien un atome beaucoup plus lourd que celui dont on utilise la radiation.

L'onde émise par cet atome présente alors un glissement de phase anormal et l'expression de l'onde résultante devient :

$$f = f_o + \Delta f' + i \Delta f''$$

f_o : onde normale

$\Delta f'$ et $\Delta f''$: parties réelle et imaginaire de la correction.

Dans la molécule étudiée, c'est l'atome d'argent, beaucoup plus lourd que l'atome de cuivre qui présente le phénomène de diffusion anormale.

On peut écrire l'amplitude :

$$F(\underset{\sim}{H}) = F_L(\underset{\sim}{H}) + F_R(\underset{\sim}{H})$$

$F_L(\underset{\sim}{H})$ étant le terme dû à l'atome lourd

$F_R(\underset{\sim}{H})$ étant celui dû au reste de la molécule

Le module de la partie de l'amplitude due à la diffraction par les atomes "légers" est le même pour h, k, ℓ et pour $\bar{h}$, $\bar{k}$, $\bar{\ell}$, et les phases sont opposées.

L'amplitude due à la contribution de l'atome lourd comporte deux composantes : une composante normale $^{L}F'$ et une composante anormale $^{L}F''$, dont la phase est en avance de $\frac{\pi}{2}$ sur celle de $^{L}F'$.

Pour h, k, ℓ et $\bar{h}$, $\bar{k}$, $\bar{\ell}$, les composantes $^{L}F'$ sont égales en modules et opposées en phases, mais si les composantes $^{L}F''$ sont égales en modules, leurs phases ne sont pas opposées puisqu'elles sont toujours en avance de $\frac{\pi}{2}$ par rapport à celles de $^{L}F'$ (Figure 11).

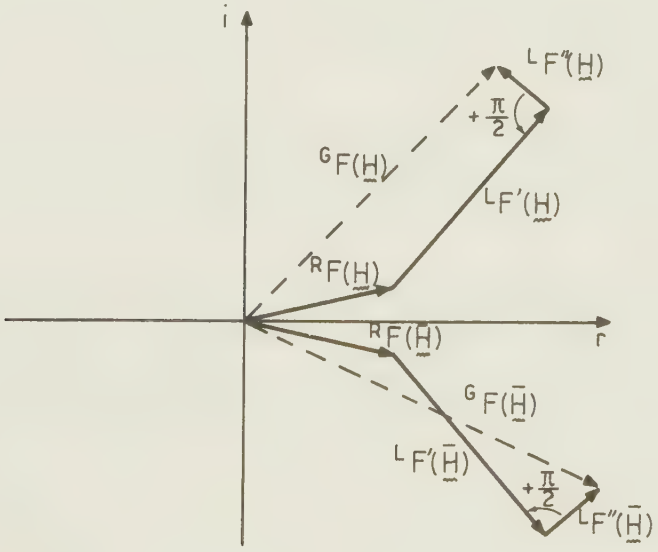


FIGURE 11 : Diffusion anormale : amplitude et phase des deux énantiomères

Donc $F(\underset{\sim}{H})$ et $F(\bar{\underset{\sim}{H}})$ ne sont égaux ni en module ni en phase.

Nous avons effectué le calcul des facteurs de structure pour les deux énantiomères et pour l'ensemble des réflexions "indépendantes", c'est-à-dire celles contenues dans un huitième de la sphère de résolution. Nous voulions voir ainsi si, dans le cas d'un composé ayant un atome présentant une forte diffusion anormale, il était possible de déterminer la configuration absolue de ce composé sans avoir recours à la comparaison entre paires de BIJVOET.

L'écart important entre les facteurs de reliabilité correspondant aux deux séries de calcul :

$$R_1 = 0,083$$
$$R_2 = 0,106$$

a permis de choisir sans ambiguïté le bon énantiomère, donc d'établir la configuration absolue (Figure 12).

c - Localisation des atomes d'hydrogène

Les positions de 49 atomes d'hydrogène, sur 67 que contient le sel d'argent de la grisorixine, ont été déterminées. Ces positions ont été obtenues soit sur des sections de différence, soit par le calcul.

Nous avons pu localiser 25 atomes d'hydrogène sur une première série de sections de différence à R = 0,089, puis les positions de 14 autres ont été calculées. Enfin 7 autres atomes d'hydrogène ont été localisés sur une deuxième série de sections de différence, à R = 0,076 (Figure 13).

Un dernier calcul de fonction différence (à R = 0,075) n'a apporté aucune information supplémentaire. Un amas diffus de densité électronique, de valeur maximum 1,25 e.$Å^3$ et de coordonnées moyennes (x = 0,20; y = 0,26; z = 0,32) subsiste cependant dans une lacune intermoléculaire. Il pourrait s'agir de traces de molécules de solvant non organisées.

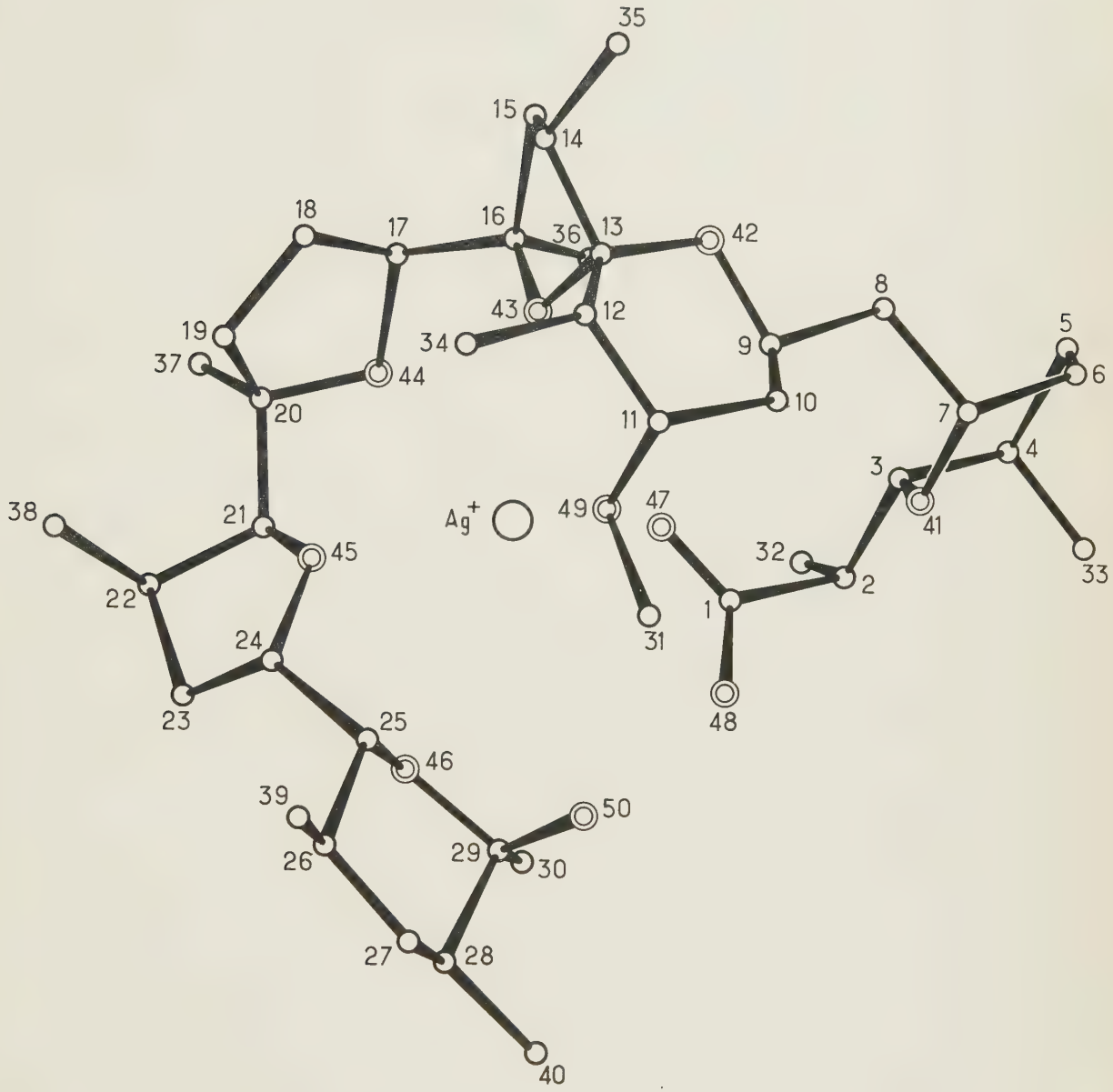


FIGURE 12 : Configuration absolue du sel d'argent de la grisorixine

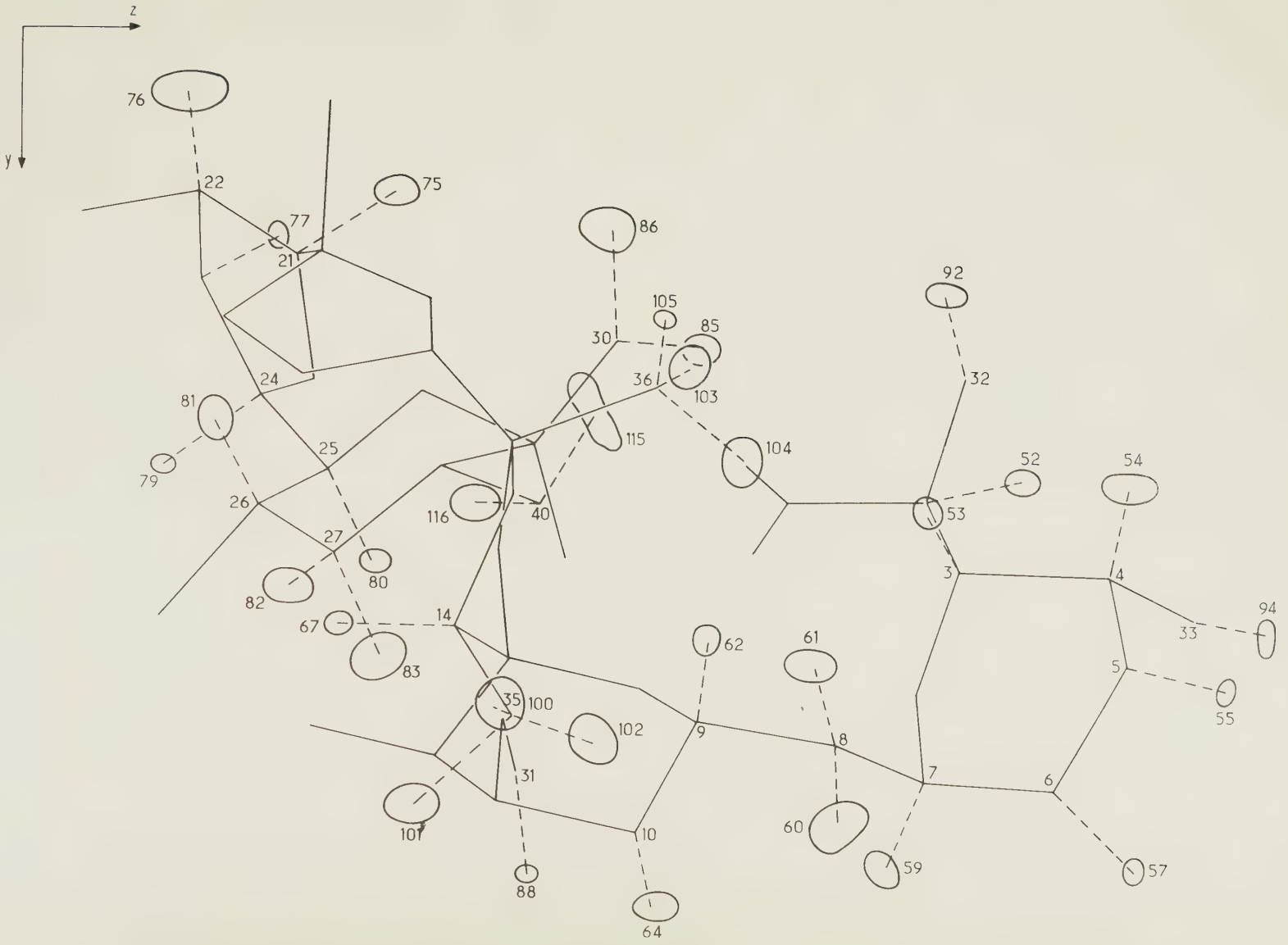


FIGURE 13 : Localisation des atomes d'hydrogène sur fonctions différence

TRAVAIL SUR 2900 REFLEXIONS

	Calcul de Fc avec	R
Recherche d'une structure approchée	Ag^+	0,383
	Ag^+ et 38 atomes	0,289
	Ag^+ et 49 atomes	0,226
	Ag^+ et 50 atomes	0,225

	Calcul de Fc après	R
Affinement en Bi	I cycle	0,I48
	2 -	0,I27
	3 -	0,I25
	4 -	0,I22
	5 -	0,I2I
Affinement en Ba	I cycle (positions bloquées)	0,095
	2 - (" ")	0,09I
	3 -	0,089
	4 -	0,089
Diffusion anormale	Calcul Fc avec la Ière configuration	0,083
	Calcul Fc avec la 2ème configuration	0,I06
Introduction des atomes d'hydrogène	Calcul Fc avec 25 hydrogènes	0,080
	- - après I cycle affinement Ba	0,077
	- - avec 39 hydrogènes	0,077
	- - avec 46 hydrogènes	0,075

TRAVAIL SUR 3600 REFLEXIONS

Calcul Fc avec diffusion anormale et 46 hydrogènes	0,080
après I cycle affinement Ba	0,077

TABLEAU I4 : DETERMINATION ET AFFINEMENT DE LA STRUCTURE DU SEL D'ARGENT DE LA GRISORIXINE

I-3-4 Résultats*

Sur le Tableau 15 sont indiquées les coordonnées finales des atomes "lourd", et leurs écarts-type, ainsi que $\bar{\sigma}$, l'écart-type moyen en Å sur la position de chaque atome.

Le Tableau 16 donne les coordonnées finales des atomes d'hydrogène.

Le Tableau 17 donne les amplitudes des ellipsoïdes d'agitation thermique en $Å^2$, et les coefficients d'agitation thermique anisotrope, pour les atomes "lourds".

Ces ellipsoïdes d'agitation thermique sont représentées sur la Figure 20, à partir des résultats du programme ORTEP (JOHNSON, 1965).

(*) Les premiers résultats pour le sel d'argent ont déjà été publiés. (P.GACHON, A. KERGOMARD, H.VESCHAMBRES, C.ESTEVE, T.STARON, 1970). (M.ALLEAUME, D.HICKEL, 1970).

Atome		x/a	y/b	z/c	$\bar{\sigma}$ (Å)
CARB	1	0,4785 (9)	0,5486 (9)	0,7683 (15)	0,018
	2	0,4928 (8)	0,5445 (10)	0,8833 (12)	0,016
	3	0,5527 (7)	0,5928 (8)	0,9082 (11)	0,015
	4	0,5711 (8)	0,5936 (9)	0,0240 (14)	0,016
	5	0,6313 (10)	0,6489 (11)	0,0417 (16)	0,020
	6	0,6186 (9)	0,7276 (10)	0,9925 (16)	0,019
	7	0,5950 (8)	0,7217 (9)	0,8834 (13)	0,016
	8	0,6534 (8)	0,7036 (9)	0,8092 (13)	0,017
	9	0,6323 (7)	0,6889 (8)	0,6993 (13)	0,015
	10	0,5989 (7)	0,7594 (9)	0,6515 (13)	0,016
	11	0,5854 (7)	0,7425 (7)	0,5435 (14)	0,016
	12	0,6474 (7)	0,7112 (8)	0,4874 (14)	0,016
	13	0,6837 (6)	0,6488 (8)	0,5479 (14)	0,015
	14	0,7534 (7)	0,6269 (10)	0,5041 (15)	0,018
	15	0,7638 (6)	0,5454 (8)	0,5520 (17)	0,015
	16	0,6927 (6)	0,5104 (8)	0,5613 (14)	0,015
	17	0,6800 (6)	0,4494 (9)	0,4819 (14)	0,016
	18	0,6921 (7)	0,4715 (11)	0,3718 (14)	0,017
	19	0,6318 (9)	0,4375 (12)	0,3135 (15)	0,019
	20	0,5935 (7)	0,3888 (9)	0,3910 (12)	0,015
	21	0,5177 (7)	0,3966 (8)	0,3866 (10)	0,013
	22	0,4803 (8)	0,3617 (8)	0,2935 (12)	0,015
	23	0,4149 (8)	0,4055 (10)	0,2993 (14)	0,017
	24	0,4353 (7)	0,4897 (9)	0,3299 (13)	0,016
	25	0,3885 (7)	0,5345 (9)	0,3968 (12)	0,015
	26	0,3257 (8)	0,5582 (9)	0,3370 (14)	0,016
	27	0,2686 (8)	0,5850 (10)	0,4081 (13)	0,017
	28	0,2574 (7)	0,5262 (10)	0,4924 (15)	0,017
	29	0,3240 (8)	0,5126 (9)	0,5535 (14)	0,017
	30	0,3186 (10)	0,4477 (11)	0,6242 (14)	0,019
	31	0,4679 (8)	0,7220 (9)	0,5497 (17)	0,018
	32	0,5008 (10)	0,4568 (11)	0,9111 (14)	0,019
	33	0,5130 (9)	0,6173 (12)	0,0845 (13)	0,019
	34	0,6300 (9)	0,6900 (11)	0,3774 (13)	0,018
	35	0,8107 (8)	0,6872 (10)	0,5335 (19)	0,020
	36	0,6795 (7)	0,4795 (10)	0,6626 (13)	0,016
	37	0,6134 (8)	0,3005 (10)	0,3927 (18)	0,019
	38	0,5142 (11)	0,3719 (12)	0,1870 (14)	0,021
	39	0,3428 (11)	0,6265 (12)	0,2612 (13)	0,020
	40	0,2037 (10)	0,5569 (15)	0,5673 (17)	0,023
OXYG	41	0,5402 (4)	0,6690 (5)	0,8743 (8)	0,010
	42	0,6931 (4)	0,6703 (5)	0,6468 (8)	0,010
	43	0,6485 (4)	0,5768 (5)	0,5393 (8)	0,009
	44	0,6114 (4)	0,4239 (5)	0,4850 (8)	0,010
	45	0,4988 (4)	0,4775 (5)	0,3872 (8)	0,010
	46	0,3717 (5)	0,4822 (6)	0,4755 (8)	0,010
	47	0,5216 (5)	0,5254 (7)	0,7114 (8)	0,011
	48	0,4222 (7)	0,5726 (11)	0,7482 (11)	0,017
	49	0,5112 (5)	0,6881 (5)	0,5312 (8)	0,010
	50	0,3454 (6)	0,5848 (7)	0,5885 (9)	0,012
ARGE	51	0,5232 (1)	0,5353 (1)	0,5472 (1)	0,001

TABLEAU 15 : Sel d'argent : positions finales et écarts-type des atomes "lourds"

Atome	x/a	y/b	z/c
HYDR 2-1	0,458	0,535	0,948
3-1	0,592	0,552	0,880
4-1	0,577	0,531	0,038
5-1	0,658	0,657	0,123
5-2	0,677	0,622	0,007
6-1	0,588	0,774	0,045
6-2	0,667	0,760	0,993
7-1	0,578	0,778	0,852
8-1	0,683	0,751	0,810
8-2	0,680	0,652	0,797
9-1	0,607	0,630	0,704
10-1	0,551	0,771	0,690
10-2	0,622	0,813	0,672
11-1	0,570	0,797	0,505
12-1	0,682	0,759	0,475
14-1	0,750	0,624	0,412
15-1	0,797	0,510	0,507
15-2	0,788	0,552	0,628
17-1	0,714	0,401	0,498
18-1	0,694	0,535	0,362
18-2	0,739	0,447	0,342
19-1	0,599	0,485	0,283
19-2	0,648	0,403	0,248
21-1	0,493	0,364	0,444
22-1	0,470	0,299	0,283
23-1	0,378	0,385	0,353
23-2	0,391	0,406	0,224
24-1	0,435	0,533	0,263
25-1	0,410	0,593	0,436
26-1	0,310	0,498	0,296
27-1	0,217	0,605	0,369
27-2	0,280	0,649	0,439
28-1	0,241	0,471	0,457
30-1	0,300	0,449	0,697
30-2	0,312	0,381	0,617
31-1	0,470	0,779	0,565
32-1	0,473	0,412	0,888
33-1	0,537	0,625	0,150
35-1	0,860	0,673	0,538
35-2	0,800	0,735	0,463
35-3	0,808	0,702	0,620
36-1	0,630	0,467	0,689
36-2	0,700	0,521	0,730
36-3	0,716	0,432	0,663
40-1	0,183	0,498	0,589
40-2	0,160	0,545	0,509

TABLEAU 16 : Positions des atomes d'hydrogène

Atome		B_1	B_2	B_3	b_{11}	b_{22}	b_{33}	b_{23}	b_{13}	b_{12}
CARB	1	8,88	3,22	7,06	0,0034	0,0043	0,0121	-0,0022	-0,0012	-0,0026
	2	7,83	3,88	5,31	0,0036	0,0048	0,0078	0,0023	-0,0006	-0,0024
	3	5,49	3,81	4,51	0,0031	0,0035	0,0066	-0,0010	0,0011	-0,0000
	4	7,41	4,41	4,48	0,0029	0,0037	0,0102	0,0004	0,0012	0,0001
	5	10,42	5,14	5,87	0,0045	0,0052	0,0113	-0,0023	-0,0039	0,0020
	6	8,96	5,03	6,46	0,0042	0,0046	0,0116	-0,0023	-0,0018	-0,0001
	7	6,52	3,56	6,03	0,0040	0,0032	0,0083	0,0012	-0,0003	0,0008
	8	6,90	3,97	5,47	0,0029	0,0044	0,0091	-0,0018	-0,0003	-0,0011
	9	6,77	3,19	3,92	0,0023	0,0029	0,0095	0,0006	0,0000	0,0005
	10	6,95	3,88	4,49	0,0026	0,0037	0,0095	0,0015	0,0002	0,0005
	11	8,22	2,58	4,24	0,0027	0,0025	0,0109	0,0014	0,0021	0,0012
	12	8,05	3,68	4,17	0,0026	0,0033	0,0110	0,0012	0,0014	0,0005
	13	7,73	2,49	3,71	0,0016	0,0031	0,0108	0,0008	-0,0007	0,0003
	14	11,71	2,41	5,18	0,0017	0,0044	0,0162	-0,0020	0,0014	-0,0008
	15	12,29	2,68	3,23	0,0017	0,0028	0,0171	-0,0021	0,0011	-0,0000
	16	9,13	2,33	3,66	0,0017	0,0032	0,0122	-0,0032	-0,0013	0,0011
	17	9,65	2,60	4,44	0,0021	0,0038	0,0133	-0,0018	-0,0012	0,0006
	18	8,53	2,93	6,84	0,0021	0,0061	0,0108	-0,0013	0,0023	-0,0012
	19	12,15	3,79	5,94	0,0031	0,0074	0,0114	-0,0058	0,0042	-0,0023
	20	7,02	3,37	4,05	0,0022	0,0041	0,0085	-0,0031	-0,0007	-0,0001
	21	4,92	3,08	4,05	0,0020	0,0035	0,0066	-0,0006	0,0008	-0,0002
	22	6,66	3,45	4,89	0,0028	0,0040	0,0081	-0,0025	0,0001	-0,0013
	23	8,31	3,56	5,84	0,0027	0,0051	0,0103	-0,0032	-0,0015	-0,0011
	24	6,63	3,39	4,67	0,0024	0,0038	0,0089	0,0009	-0,0016	0,0005
	25	6,15	3,72	4,65	0,0028	0,0036	0,0081	0,0012	-0,0013	0,0004
	26	8,17	3,27	4,61	0,0028	0,0031	0,0111	0,0007	-0,0019	0,0008
	27	7,16	3,70	5,41	0,0032	0,0043	0,0085	0,0029	-0,0000	0,0014
	28	9,62	3,74	5,41	0,0024	0,0046	0,0133	-0,0018	-0,0001	0,0006
	29	7,41	4,61	5,81	0,0035	0,0049	0,0090	0,0013	0,0009	0,0016
	30	11,58	3,99	5,54	0,0059	0,0048	0,0086	0,0038	0,0050	0,0021
	31	11,01	3,18	5,84	0,0024	0,0047	0,0149	0,0012	0,0028	0,0015
	32	11,62	4,11	6,89	0,0059	0,0051	0,0099	0,0024	-0,0014	-0,0045
	33	11,39	3,29	7,15	0,0042	0,0085	0,0070	-0,0019	0,0032	0,0035
	34	8,88	4,85	5,18	0,0038	0,0063	0,0075	0,0016	0,0013	0,0024
	35	12,59	2,51	7,77	0,0025	0,0054	0,0175	-0,0021	-0,0006	-0,0034
	36	7,61	3,57	5,08	0,0027	0,0046	0,0091	0,0024	-0,0025	-0,0001
	37	12,82	3,74	4,43	0,0028	0,0039	0,0167	-0,0044	-0,0036	0,0002
	38	10,76	5,09	6,87	0,0049	0,0070	0,0092	-0,0047	0,0018	-0,0020
	39	9,38	3,63	8,77	0,0057	0,0065	0,0069	0,0049	-0,0009	-0,0001
	40	13,40	4,47	9,60	0,0038	0,0105	0,0125	0,0023	0,0049	0,0019
OXYG	41	6,11	3,67	4,58	0,0027	0,0033	0,0086	0,0000	-0,0002	0,0006
	42	6,86	2,87	4,13	0,0018	0,0035	0,0096	-0,0007	-0,0003	0,0000
	43	7,08	2,34	3,58	0,0015	0,0030	0,0099	-0,0002	-0,0009	0,0002
	44	6,92	3,03	4,00	0,0019	0,0035	0,0095	-0,0015	-0,0002	-0,0001
	45	7,40	2,81	4,69	0,0024	0,0035	0,0097	-0,0024	-0,0017	-0,0010
	46	6,32	3,72	5,78	0,0028	0,0048	0,0079	0,0005	-0,0010	0,0015
	47	8,86	3,58	5,95	0,0023	0,0071	0,0088	-0,0022	0,0009	0,0001
	48	18,98	5,55	7,02	0,0046	0,0138	0,0109	-0,0061	-0,0031	0,0060
	49	7,10	2,84	4,50	0,0021	0,0034	0,0099	-0,0001	-0,0009	0,0011
	50	7,16	5,47	6,30	0,0041	0,0049	0,0092	-0,0013	0,0005	-0,0005
ARGE	51	6,78	4,24	5,01	0,0027	0,0047	0,0086	-0,0019	-0,0000	0,0004

TABLEAU 17 : Sel d'argent : paramètres d'agitation thermique anisotrope

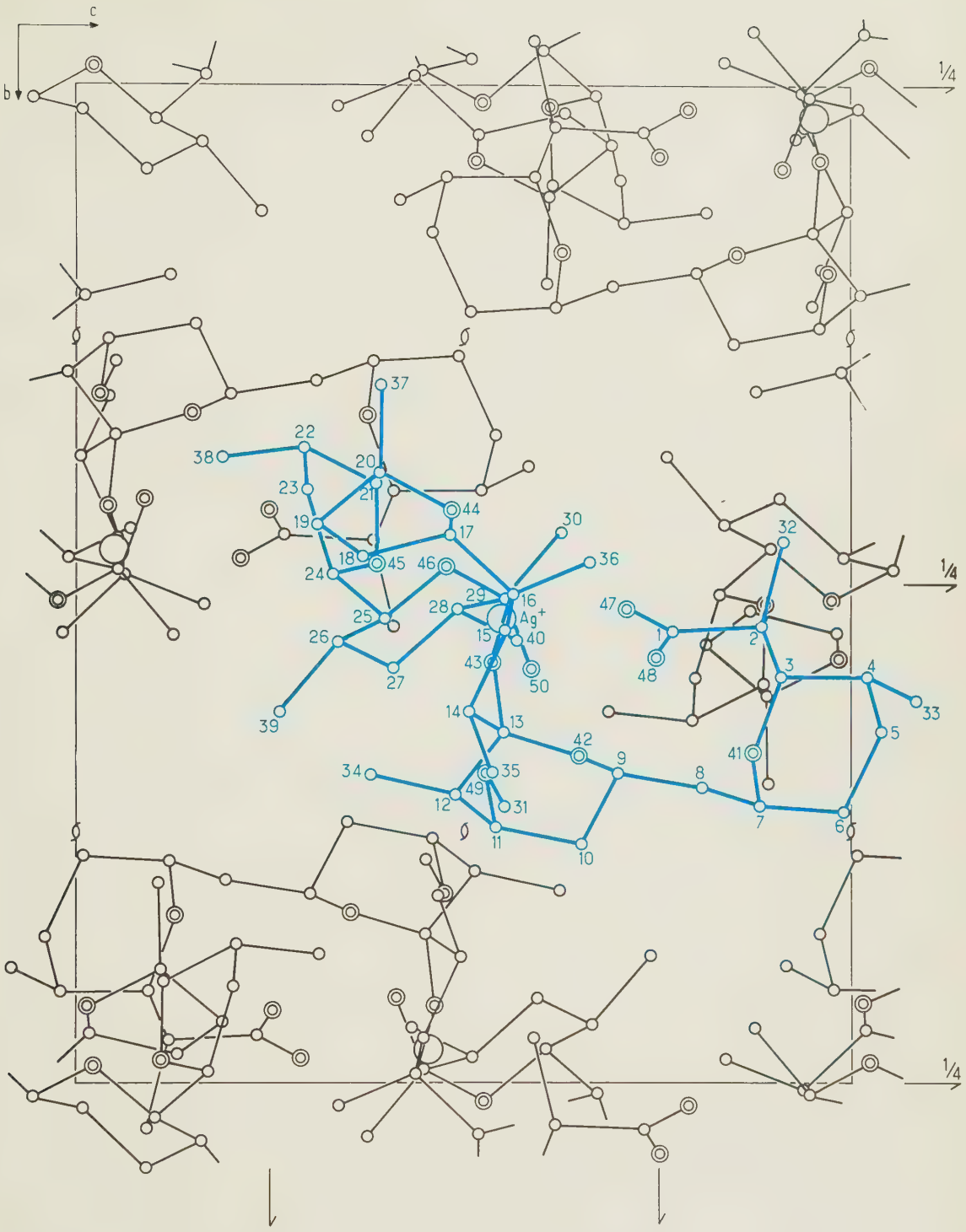


FIGURE 18 : Sel d'argent : projection (100)

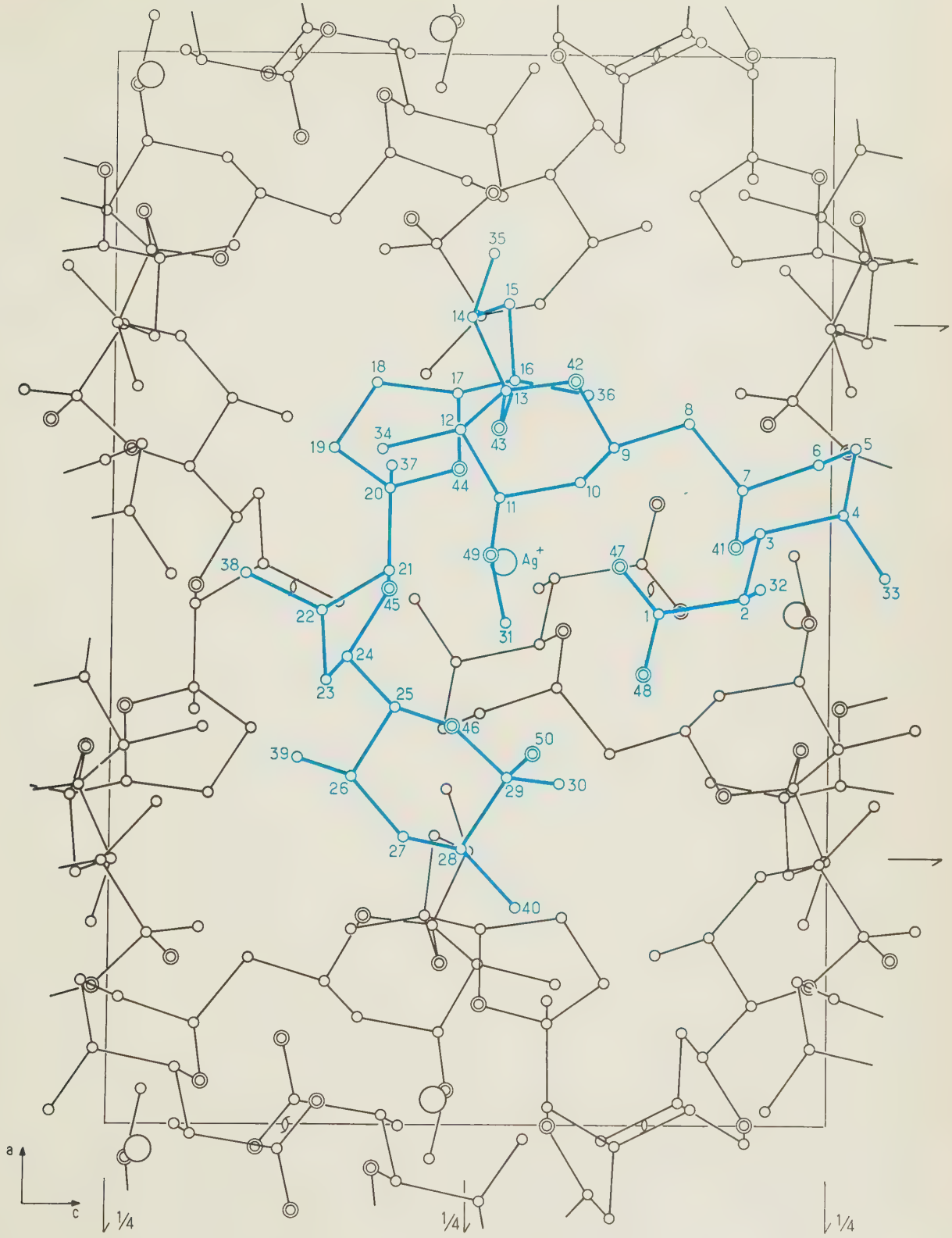


FIGURE 19 : Sel d'argent : projection (010)

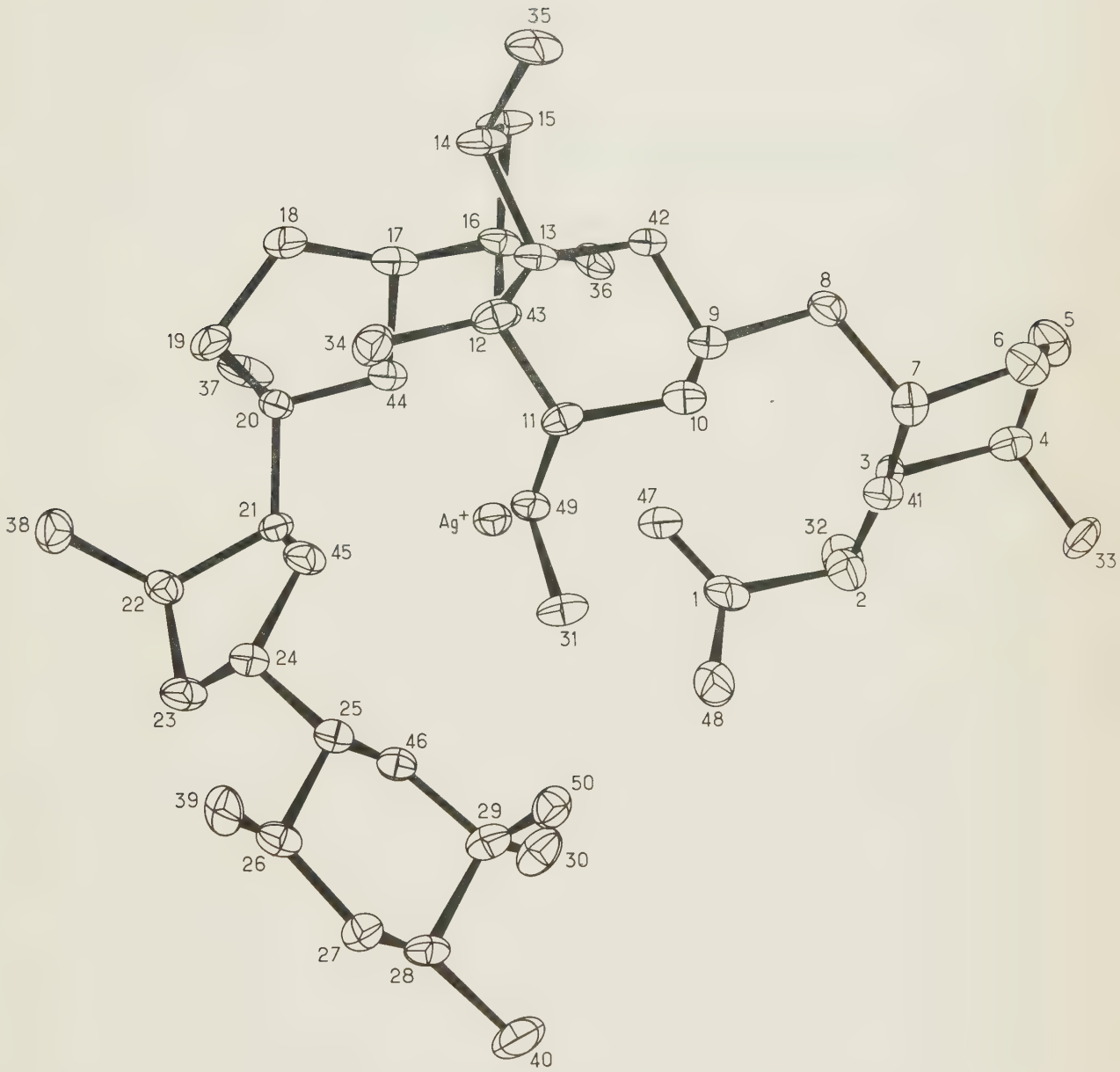


FIGURE 20 : Sel d'argent : Ellipsoïdes d'agitation thermique

1-4 STRUCTURE DU SEL DE THALLIUM MONOHYDRATE

1-4-1 Données cristallographiques

a - Groupe spatial

Un seul cristal, monté suivant l'axe a^*, a permis d'effectuer sur la chambre de précession des clichés des plans réciproques principaux perpendiculaires ((h k 0)) et ((h 0 ℓ)). Les conditions d'extinction sont les suivantes :

h k ℓ : sans condition

h 0 ℓ : sans condition

0 k 0 : k = 2 n

Système cristallin : monoclinique
Mode de réseau : simple

Deux groupes spatiaux présentent les conditions énoncées précédemment : $P2_1$ (Z = 2) et $P2_1/m$ (Z = 4).
La densité expérimentale conduit à Z = 2.

Groupe spatial : $P2_1$

b - Paramètres cristallins

Des valeurs approchées ont été obtenues sur les clichés de précession; ces valeurs ont été précisées ensuite par mesures au diffractomètre automatique sur six réflexions d'angle de Bragg élevé.

a = 11,626 Å
b = 16,766 Å
c = 11,779 Å
β = 109°36'

volume de la maille : 2165,5 $Å^3$

c - Détermination expérimentale des facteurs de structure

Mesure des intensités

Les intensités ont été mesurées pour le sel de thallium sur diffractomètre automatique Siemens "on line", connecté à un ordinateur PDP8, en utilisant la même méthode que pour le sel d'argent (méthode des cinq points).

Cristal

Dimensions : 0,15 x 0,30 x 0,35 mm^3
Aspect : limpide-incolore
Forme : prisme droit irrégulier
Axe de rotation : c

Radiation utilisée : $\lambda CuK\alpha = 1,5418$ Å

Nombre de réflexions indépendantes observables avec la radiation du cuivre : 4750
Nombre total de réflexions mesurées : 4256
Nombre de réflexions mesurées non nulles : 3580

Coefficient d'absorption* : $\mu(CuK\alpha) = 76\ cm^{-1}$

Correction sur les facteurs de structure observés

Au cours des mesures, nous avons constaté que l'intensité de la réflexion de référence diminuait progressivement, sans que cela soit dû à un déréglage du cristal ou à tout autre cause inhérente au système de comptage.

Nous fûmes donc amenés à conclure à une altération du cristal sous l'effet des rayons X, ce qui fut confirmé par un cliché de Weissenberg après collection complète des intensités. Le cristal présentait alors une diffusion importante en dehors des réflexions de Bragg.

Il fallut donc effectuer une correction sur les intensités ou, ce qui revient au même, sur le carré des facteurs de structure observés.

La réflexion de contrôle étant remesurée toutes les 20 réflexions, c'est-à-dire environ toutes les quarante minutes, nous disposions d'une information importante pour définir l'altération du cristal.

240 mesures ont été utilisées pour tracer la courbe de variation de l'intensité de la réflexion de contrôle en fonction du nombre de mesures; cette courbe montre que la variation est pratiquement linéaire (Figure 21).

Les paramètres de cette droite ont été calculés par moindres carrés.

Soit $Y = A X + B$ l'équation de cette droite

Y : valeur de l'intensité

X : numéro d'ordre de la mesure

La correction consiste à ramener chaque point de cette droite sur l'horizontale d'équation $Y = B$, B étant l'intensité théorique de la réflexion de contrôle au début des mesures.

(*) Nous n'avons pas effectué de correction d'absorption.

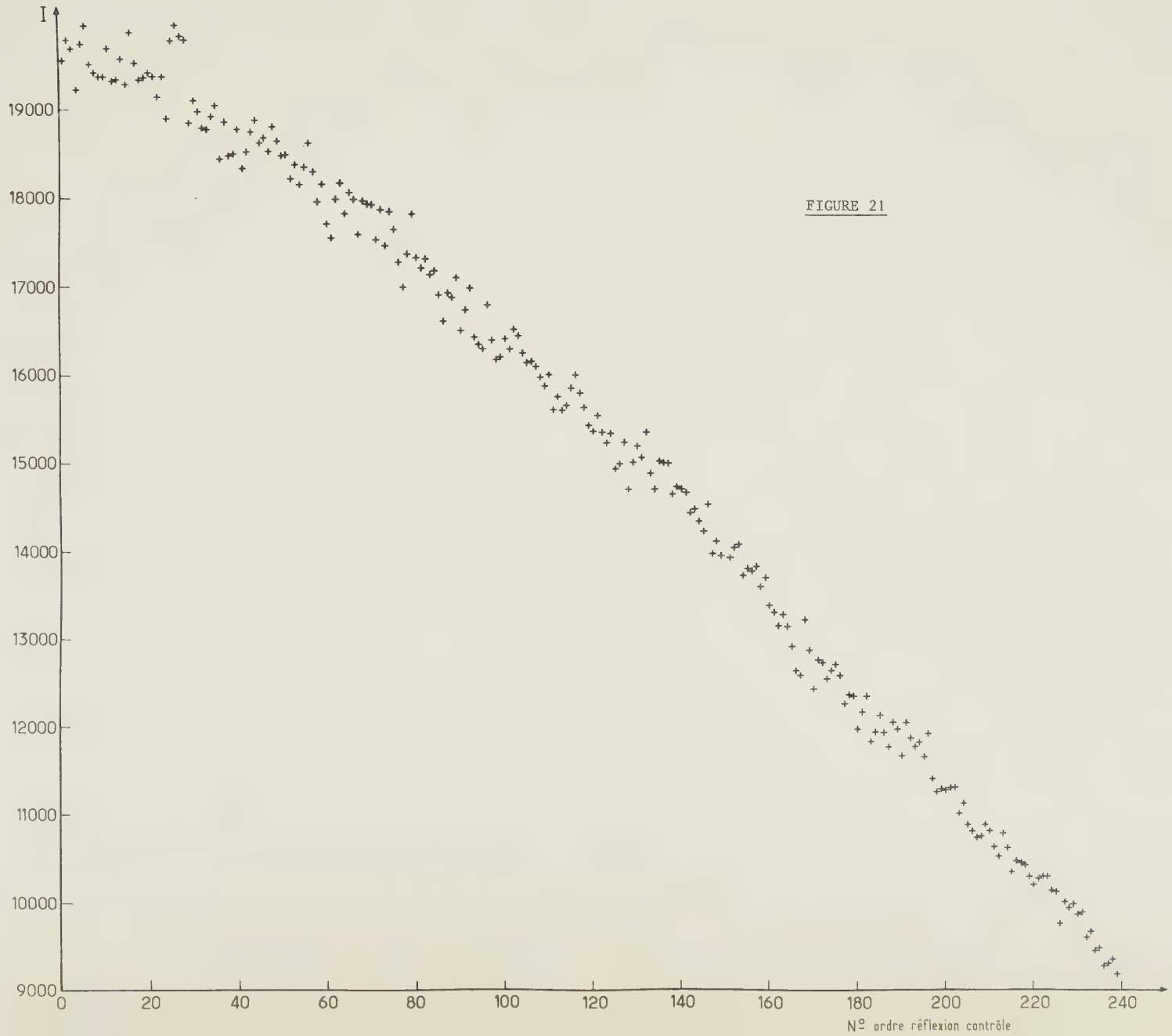

I
19000
18000
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
N° ordre réflexion contrôle

FIGURE 21

Donc,si Xo est le numéro d'ordre d'une réflexion quelconque, il faut multiplier son intensité par le coefficient $\frac{B}{AXo + B}$

Ces deux opérations ont été réalisées sur ordinateur IBM 1620 grâce à deux programmes que nous avons écrits à cet effet.

1-4-2 Détermination d'une structure approchée

Comme pour le sel d'argent, la structure a été déterminée par la méthode de l'atome lourd. Mais la détermination de la structure du sel de thallium fut rendue beaucoup plus difficile en raison du groupe spatial dans lequel cristallise ce sel.

En effet, pour le groupe $P2_1$, l'origine est fixée de façon arbitraire en un point quelconque de l'axe hélicoïdal.

Il en résulte que les cartes de Fourier obtenues avec les seules phases de l'atome lourd contiennent un faux plan de symétrie.

En effet, prenons le cas d'une réflexion d'indice k pair : k=2n.

La phase de cette réflexion, calculée à partir de la seule position de l'atome lourd est telle que : (Tables Internationales, vol.I p.375)

$$\operatorname{tg} \alpha(hk\ell) = \frac{B}{A} = \frac{2\cos 2\pi(hx_L + \ell z_L).\ \sin 2\pi k y_L}{2\cos 2\pi(hx_L + \ell z_L).\ \cos 2\pi k y_L}$$

avec x_L, y_L, z_L : coordonnées de l'atome lourd

$$\rightarrow \quad \operatorname{tg}\alpha(hk\ell) = \operatorname{tg} 2\pi k y_L$$

$$\rightarrow \quad \alpha(hk\ell) = 2\pi k y_L \pm m\pi \quad (m \in N)$$

La contribution de cette réflexion à la densité électronique aux points $\bar{D}$ et D de coordonnées $(x, y_L - y, z)$ et $(x, y_L + y, z)$ est respectivement :

$$\underset{\sim}{H}\rho(\bar{D}) = |F(hk\ell)|.\cos 2\pi(hx + \ell z).\ \cos\left[2\pi k y_L - 2\pi k y - \alpha(hk\ell)\right]$$

$$\text{et} \quad \underset{\sim}{H}\rho(D) = |F(hk\ell)|.\cos 2\pi(hx + \ell z).\cos\left[2\pi k y_L + 2\pi k y - \alpha(hk\ell)\right]$$

Soit encore, en tenant compte de la valeur de $\alpha(hk\ell)$ calculée plus haut :

$$\underset{\sim}{H}\rho(\bar{D}) = |F(hk\ell)| \cos 2\pi(hx + \ell z) \cos(-2\pi ky \pm m\pi)$$

$$\text{et } \underset{\sim}{H}\rho(D) = |F(hk\ell)| \cos 2\pi(hx + \ell z) \cos(2\pi ky \pm m\pi)$$

$$\text{or } \cos(2\pi ky \pm m\pi) = \cos(-2\pi ky \pm m\pi)$$

$$\text{donc } \underset{\sim}{H}\rho(D) = \underset{\sim}{H}\rho(\bar{D})$$

De la même façon, les réflexions $(hk\ell)$ d'indice k impair, ou les réflexions $(\bar{h}k\ell)$ d'indice k pair ou impair, donnent la même contribution à la densité électronique pour les points D et $\bar{D}$.

Donc la densité électronique calculée uniquement à partir des phases de l'atome lourd présente un miroir perpendiculaire à l'axe binaire et passant par l'atome lourd (Figure 22).

Contrairement à ce que l'on obtenait avec le sel d'argent, les cartes de densité électronique ne sont pas interprétables rapidement pour deux raisons :

a) - La molécule est trop complexe pour qu'il soit possible de "trier" les atomes correspondant à chacun des deux énantiomères.

b) - La densité électronique est globalement la même, mais elle est répartie sur un nombre de pics double du nombre d'atomes dans la maille. L'intensité de chaque pic est donc sensiblement moitié de ce qu'elle devrait être, ce qui augmente les possibilités de confusion avec les pics parasites.

L'introduction de quelques atomes de la molécule organique situés hors du miroir rompt partiellement cette symétrie, mais laisse subsister une pseudo symétrie. Celle-ci s'est encore révélée gênante avec 28 atomes "légers" sur 50, soit après cinq cycles successifs de calcul de facteurs de structure et sections de la densité électronique (*).

(*) Le même genre de difficulté avait été relevé par S.M.JOHNSON et ses collaborateurs lors de la détermination de la structure du sel de Baryum de l'antibiotique X 537 A. Les auteurs écrivent en effet : "Compte tenu de la pseudo symétrie, de la taille du problème structural,..., et du peu d'informations chimiques que nous possédions sur cet antibiotique, nous réalisâmes que cette détermination de structure ne serait pas " a routine matter"." (S.M. JOHNSON et al. 1970b).

FIGURE 22 : Fourier composite à partir des phases de l'atome de thallium

De plus, les programmes dont nous disposions alors ne permettaient pas de faire des synthèses de Fourier, dans le système monoclinique avec plus de 1400 réflexions. Cela introduisait sur les cartes de densité électronique des perturbations dues à la limitation de spectre.

Le processus que nous avons suivi pour arriver à déterminer la structure de la grisorixine est résumé sur le tableau 24-a.

Le premier calculnous a permis de localiser sept atomes formant un cycle à six chaînons et une ramification (Figure 22).

Ce n'est qu'au troisième calcul de densité électronique qu'apparut un premier cycle à cinq chaînons, sans qu'il soit possible de dire à quelle partie de la molécule il appartenait.

Les informations acquises lors du quatrième cycle de calculs étant très faibles,et la pseudo symétrie toujours gênante, nous avons affiné les positions des 28 atomes déjà localisés.

Sur les cartes de densité électronique obtenues après cet affinement, douze atomes supplémentaires ont pu être placés. Cela nous a donné une idée plus précise de l'organisation structurale de la molécule par rapport à l'atome de thallium.

Il a fallu cependant encore deux cycles - calcul de facteurs de structure, cartes de densité électronique - pour localiser tous les atomes non encore identifiés (Figure 23).

1-4-3 Affinement

L'affinement a été conduit approximativement de la même façon que pour le sel d'argent.

En raison de la contribution important de l'atome de thallium aux facteurs de structure, il a été nécessaire d'affiner ses paramètres de position dès que ces paramètres furent obtenus grâce à la méthode de Patterson.

La progression de l'affinement des positions et des facteurs d'agitation thermique de tous les atomes, après détermination de la structure approchée, est résumée sur le tableau 24 b.

Vers la fin de l'affinement, nous avons pu établir la configuration absolue en calculant les facteurs de structure pour les deux énantiomères, compte tenu de la diffusion anormale du thallium.

FIGURE 23 : Sel de thallium : Fourier composite final

De même que pour le sel d'argent, la différence entre les facteurs de reliabilité pour ces deux calculs est très nette (R_1 = 0,099 et R_2 = 0,117).

Ce calcul, effectué sans tenir compte du résultat acquis sur le sel d'argent, a redonné la même configuration absolue.

La fonction différence, calculée après le troisième cycle d'affinement tenant compte de la diffusion anormale, avec 2750 réflexions, fait apparaître un pic très net hors de la molécule. Ce pic, que nous avions déjà observé au préalable sur des sections de densité (Figure 23), avait été rejeté. Nous avions pensé qu'il s'agissait d'un pic parasite (en particulier parce qu'il se trouvait sur le pseudo-miroir).

Nous avons interprété ce pic comme étant l'atome d'oxygène d'une molécule d'eau. L'introduction dans le calcul de facteurs de structure de cet atome a provoqué une diminution de la valeur du facteur de reliabilité, et a amélioré sensiblement les valeurs des écarts-type sur les coordonnées atomiques.

Sur les cartes de la fonction différence (calculée à R = 0,065), les résidus les plus intenses de la densité électronique ont pour valeur 0,5 $e^- Å^{-3}$ sauf autour de la position du thallium où subsistent des auréoles de limitation de spectre (atteignant 1,3 $e^- Å^{-3}$).

1-4-4 Résultats

Le tableau 25 donne les coordonnées atomiques finales, et entre parenthèses l'écart type sur chacune de ces coordonnées. $\bar{\sigma}$(Å) représente l'écart type moyen sur la position de chaque atome, en Å.

Pour cette structure, aucun atome d'hydrogène n'a été localisé.

Le tableau 26 donne les amplitudes des ellipsoïdes d'agitation thermique, en $Å^2$, et les coefficients d'agitation thermique anisotrope.

a) - Détermination d'une structure approchée :

	Calcul Fc avec	R
Travail sur 1400 réflexions	Tl^+	0,311
	Tl^+ (position affinée)	0,293
	Tl^+ et 7 atomes	0,279
	Tl^+ et 16 atomes	0,255
	Tl^+ et 23 atomes	0,240
	Tl^+ et 28 atomes	0,229
	Tl^+ et 28 atomes (positions affinées)	0,217
	Tl^+ et 40 atomes	0,186
	Tl^+ et 47 atomes	0,169
	Tl^+ et 50 atomes	0,152

b) - Affinement :

	Calcul Fc après	R
Affinement B_i (1400 réflexions)	2 cycles	0,134
	4 cycles	0,124
Affinement Ba (2750 réflexions)	1 cycle	0,091
	2 cycles	0,081
	3 cycles	0,078
Diffusion anormale	Calcul Fc avec le 1er énantiomère	0,099
	Calcul Fc avec le 2e énantiomère	0,117
Affinement Ba avec Diffusion anormale (2750 réflexions)	1 cycle	0,080
	2 cycles	0,079
	3 cycles	0,078
Affinement Ba après introduction d'un oxygène supplémentaire	1 cycle	0,067
	2 cycles	0,066
	3 cycles	0,065

TABLEAU 24 : DETERMINATION ET AFFINEMENT DE LA STRUCTURE DU SEL DE THALLIUM DE LA GRISORIXINE

Atome		x/a	y/b	z/c	Å
CARB	1	0,1462 (19)	0,2139 (17)	0,7046 (24)	0,027
	2	0,0982 (21)	0,1393 (13)	0,6143 (19)	0,023
	3	-0,0073 (18)	0,0965 (12)	0,6403 (21)	0,023
	4	-0,0515 (23)	0,0176 (13)	0,5681 (21)	0,024
	5	-0,1625 (22)	-0,0137 (12)	0,6047 (24)	0,025
	6	-0,2631 (24)	0,0505 (15)	0,5794 (22)	0,026
	7	-0,2140 (17)	0,1289 (13)	0,6438 (21)	0,022
	8	-0,1942 (18)	0,1263 (13)	0,7792 (18)	0,022
	9	-0,1335 (17)	0,1983 (11)	0,8447 (17)	0,020
	10	-0,1957 (16)	0,2752 (11)	0,7952 (16)	0,019
	11	-0,1429 (15)	0,3471 (12)	0,8730 (17)	0,020
	12	-0,1297 (16)	0,3253 (10)	1,0085 (18)	0,019
	13	-0,0823 (16)	0,2448 (11)	1,0492 (17)	0,019
	14	-0,0919 (18)	0,2139 (12)	1,1700 (17)	0,020
	15	0,0003 (18)	0,1503 (13)	1,2108 (20)	0,022
	16	0,0990 (17)	0,1719 (10)	1,1530 (17)	0,019
	17	0,2155 (17)	0,1975 (14)	1,2521 (19)	0,022
	18	0,2098 (17)	0,2728 (12)	1,3238 (18)	0,020
	19	0,3473 (15)	0,3042 (25)	1,3758 (15)	0,025
	20	0,4133 (17)	0,2518 (12)	1,3017 (18)	0,020
	21	0,4838 (12)	0,2987 (19)	1,2378 (13)	0,021
	22	0,6133 (18)	0,3320 (13)	1,3129 (16)	0,020
	23	0,6266 (18)	0,3935 (14)	1,2199 (20)	0,023
	24	0,4960 (18)	0,4270 (13)	1,1632 (17)	0,021
	25	0,4577 (16)	0,4417 (11)	1,0211 (19)	0,019
	26	0,5320 (30)	0,5033 (14)	0,9959 (21)	0,028
	27	0,5075 (20)	0,5082 (13)	0,8592 (20)	0,022
	28	0,5234 (18)	0,4266 (13)	0,8112 (19)	0,022
	29	0,4362 (15)	0,3664 (10)	0,8456 (16)	0,018
	30	0,4561 (17)	0,2795 (10)	0,8119 (17)	0,019
	31	-0,0258 (25)	0,4101 (14)	0,7661 (25)	0,028
	32	0,2094 (26)	0,0855 (18)	0,6298 (32)	0,033
	33	-0,0849 (32)	0,0297 (16)	0,4339 (21)	0,030
	34	-0,0689 (22)	0,3957 (13)	1,0948 (19)	0,023
	35	-0,2258 (20)	0,1882 (14)	1,1596 (21)	0,024
	36	0,1285 (19)	0,1054 (12)	1,0765 (20)	0,022
	37	0,4959 (20)	0,1841 (15)	1,3734 (20)	0,024
	38	0,6174 (21)	0,3781 (16)	1,4307 (20)	0,025
	39	0,5155 (34)	0,5872 (14)	1,0424 (28)	0,032
	40	0,4973 (29)	0,4294 (19)	0,6743 (20)	0,030
OXYG	41	-0,1058 (13)	0,1533 (8)	0,6167 (11)	0,014
	42	-0,1386 (10)	0,1872 (7)	0,9646 (12)	0,013
	43	0,0506 (10)	0,2405 (7)	1,0785 (10)	0,011
	44	0,3124 (10)	0,2147 (7)	1,2069 (10)	0,012
	45	0,4150 (11)	0,3680 (8)	1,1837 (11)	0,013
	46	0,4676 (11)	0,3670 (7)	0,9697 (11)	0,012
	47	0,1717 (15)	0,1947 (11)	0,8171 (14)	0,018
	48	0,1571 (13)	0,2766 (9)	0,6628 (14)	0,015
	49	-0,0239 (12)	0,3669 (8)	0,8750 (11)	0,013
	50	0,3161 (10)	0,3904 (8)	0,7900 (11)	0,013
THAL	51	0,2145 (1)	0,3001 (1)	0,9734 (1)	0,001
OXYG	52	-0,0674 (15)	0,3036 (21)	1,4686 (14)	0,023

TABLEAU 25 : Sel de thallium : Positions atomiques finales et écarts-type

Atome	B_1	B_2	B_3	b_{11}	b_{22}	b_{33}	b_{23}	b_{13}	b_{12}
CARB 1	10,58	3,26	6,50	0,0072	0,0069	0,0170	-0,0041	0,0040	0,0025
2	7,19	3,85	5,13	0,0123	0,0040	0,0102	-0,0023	0,0036	0,0002
3	8,45	3,68	3,80	0,0079	0,0034	0,0151	-0,0012	0,0029	0,0000
4	9,22	2,88	5,70	0,0162	0,0028	0,0120	-0,0020	0,0044	0,0017
5	10,00	2,46	6,83	0,0137	0,0028	0,0173	-0,0017	0,0045	-0,0044
6	11,20	2,71	6,76	0,0163	0,0045	0,0114	-0,0051	-0,0022	-0,0033
7	8,52	2,67	5,11	0,0069	0,0046	0,0131	0,0010	-0,0008	-0,0027
8	6,46	3,21	4,92	0,0089	0,0049	0,0093	-0,0030	0,0048	-0,0035
9	4,68	2,79	4,02	0,0091	0,0029	0,0082	-0,0020	0,0070	-0,0006
10	5,78	2,73	4,61	0,0074	0,0048	0,0069	-0,0014	0,0008	0,0003
11	5,97	2,61	4,84	0,0061	0,0047	0,0103	0,0021	0,0047	0,0025
12	6,55	2,83	4,00	0,0093	0,0026	0,0129	-0,0019	0,0100	-0,0014
13	6,38	1,80	2,63	0,0074	0,0027	0,0109	-0,0034	0,0126	-0,0017
14	5,29	3,42	3,85	0,0105	0,0036	0,0078	-0,0008	0,0081	-0,0013
15	6,22	2,57	5,44	0,0088	0,0040	0,0124	0,0003	0,0103	-0,0034
16	4,88	2,47	3,96	0,0085	0,0025	0,0084	0,0020	0,0047	-0,0006
17	6,72	2,82	5,06	0,0071	0,0052	0,0102	-0,0031	0,0043	-0,0035
18	6,71	3,52	4,21	0,0087	0,0054	0,0085	-0,0034	0,0056	-0,0017
19	10,05	3,18	4,51	0,0086	0,0077	0,0090	-0,0067	0,0030	-0,0000
20	5,79	2,87	4,04	0,0076	0,0034	0,0092	-0,0028	0,0023	-0,0008
21	6,59	1,61	4,48	0,0048	0,0052	0,0069	-0,0022	-0,0023	0,0008
22	7,07	2,50	6,32	0,0106	0,0057	0,0065	-0,0024	-0,0009	-0,0007
23	7,24	3,50	5,58	0,0075	0,0058	0,0112	-0,0017	0,0031	0,0007
24	6,12	3,25	4,93	0,0100	0,0042	0,0081	-0,0014	0,0014	-0,0010
25	7,91	2,40	2,93	0,0066	0,0022	0,0131	-0,0014	0,0003	0,0002
26	14,73	3,07	4,20	0,0272	0,0028	0,0085	-0,0006	0,0030	-0,0006
27	8,53	2,27	4,99	0,0121	0,0032	0,0111	0,0011	0,0030	-0,0060
28	6,32	4,16	4,64	0,0094	0,0046	0,0101	0,0012	0,0043	-0,0016
29	4,87	1,69	3,53	0,0067	0,0020	0,0097	-0,0013	0,0063	-0,0025
30	4,77	2,78	4,58	0,0091	0,0027	0,0096	0,0007	0,0062	0,0017
31	8,74	4,12	7,73	0,0181	0,0037	0,0162	-0,0009	0,0127	-0,0007
32	14,12	4,26	7,46	0,0161	0,0055	0,0272	-0,0062	0,0225	0,0013
33	16,18	2,83	5,63	0,0310	0,0057	0,0073	-0,0041	0,0149	-0,0092
34	7,62	3,43	4,66	0,0157	0,0031	0,0095	-0,0004	0,0086	0,0006
35	6,93	3,21	6,49	0,0114	0,0049	0,0131	0,0014	0,0128	-0,0032
36	5,80	4,07	5,00	0,0103	0,0037	0,0117	-0,0001	0,0073	0,0007
37	8,97	3,12	5,81	0,0101	0,0060	0,0099	-0,0004	-0,0012	0,0046
38	9,34	3,30	6,91	0,0131	0,0070	0,0099	-0,0069	0,0048	-0,0031
39	15,13	2,11	9,35	0,0302	0,0023	0,0195	-0,0006	0,0177	-0,0071
40	12,81	2,86	8,75	0,0255	0,0080	0,0069	0,0019	0,0118	-0,0029
OXYG 41	7,95	2,84	3,78	0,0124	0,0033	0,0071	0,0009	-0,0013	0,0000
42	6,04	3,05	3,39	0,0067	0,0029	0,0117	-0,0007	0,0051	-0,0005
43	3,78	2,61	3,19	0,0059	0,0028	0,0071	0,0004	0,0037	-0,0009
44	5,87	2,56	3,23	0,0074	0,0032	0,0073	-0,0024	0,0002	0,0010
45	6,22	2,84	4,06	0,0077	0,0037	0,0087	-0,0004	0,0001	0,0018
46	5,16	2,76	4,11	0,0094	0,0025	0,0089	-0,0006	0,0043	0,0004
47	10,06	4,51	6,92	0,0142	0,0078	0,0105	-0,0021	0,0042	-0,0053
48	10,27	3,41	5,70	0,0101	0,0050	0,0136	0,0000	-0,0035	-0,0022
49	5,55	3,91	4,66	0,0109	0,0038	0,0091	0,0008	0,0061	-0,0010
50	5,29	3,00	4,17	0,0072	0,0037	0,0084	0,0002	0,0012	0,0004
THAL 51	9,68	3,79	5,31	0,0094	0,0080	0,0096	0,0002	0,0033	-0,0044
OXYG 52	13,25	6,46	10,67	0,0205	0,0097	0,0167	0,0065	0,0047	0,0010

TABLEAU 26 : Sel de thallium : paramètres d'agitation thermique anisotrope

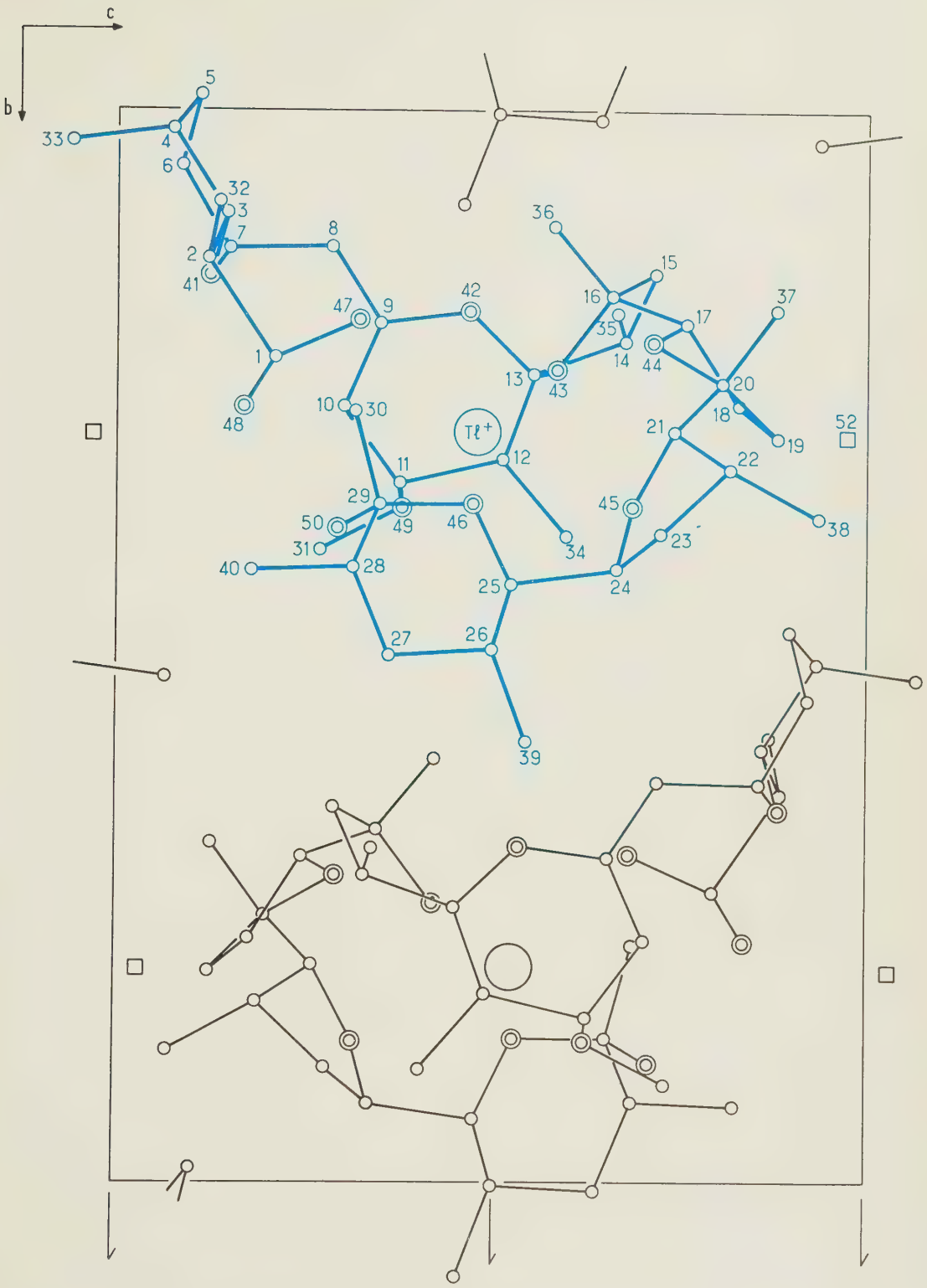


FIGURE 27 : Sel de thallium : Projection (100)

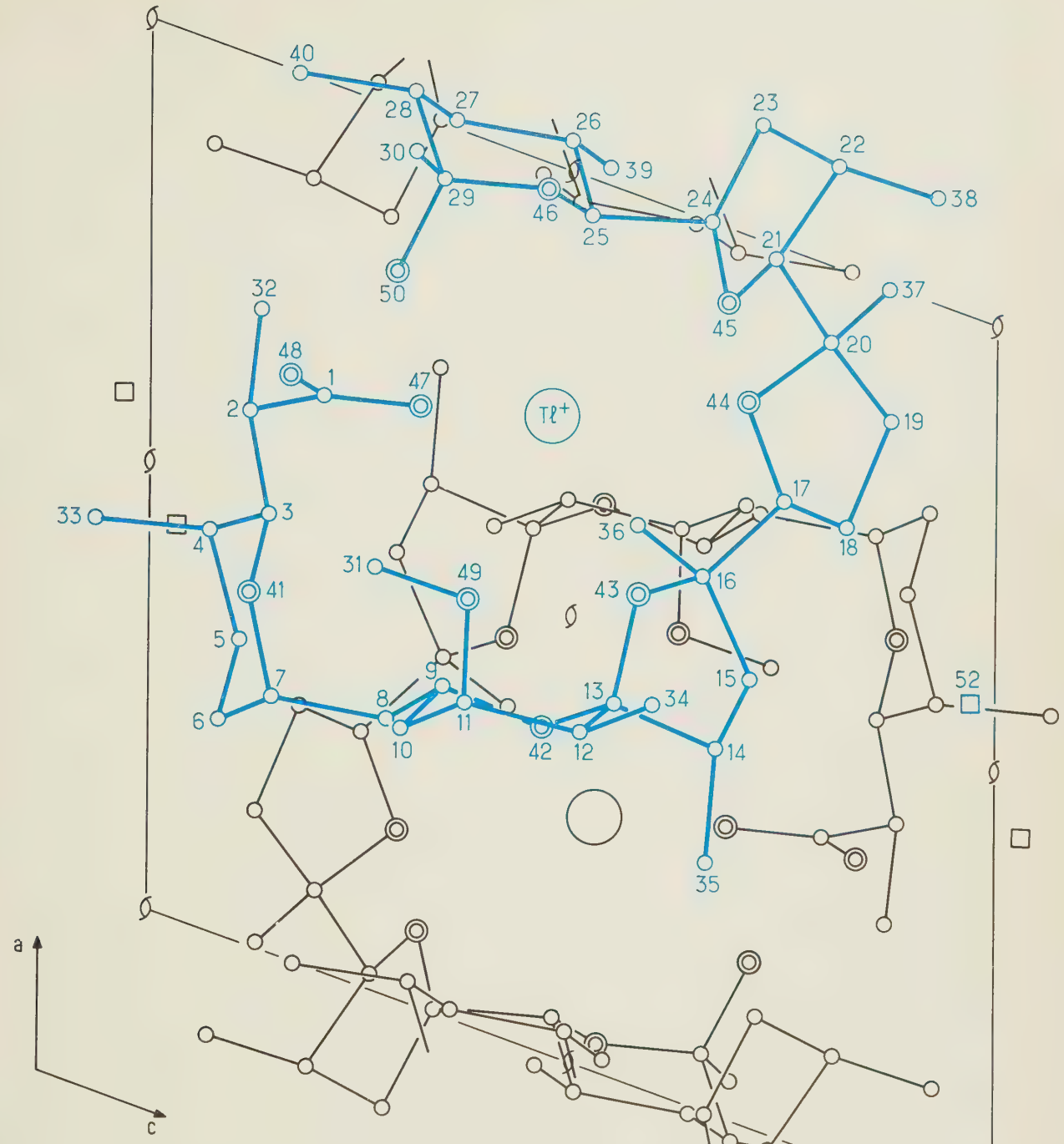


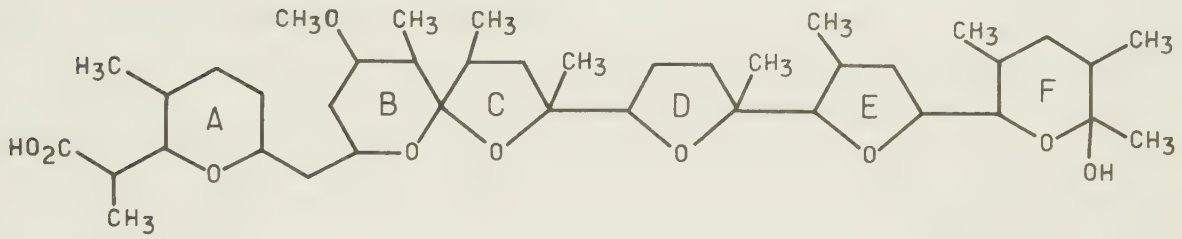
FIGURE 28 : Sel de thallium : Projection (010)

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS ET DISCUSSION

2-1 LA FORMULE CHIMIQUE DE LA GRISORIXINE

La formule brute de la grisorixine, déterminée à partir de l'analyse cristallographique, est donc $C_{40}\ O_{10}\ H_{68}$, et sa formule développée est la suivante :



L'antibiotique est constitué d'une longue chaîne carbonée saturée (atomes 1 à 40, Figure 12 *) qui participe à la formation de plusieurs hétérocycles.

Le molécule comporte en effet trois cycles tétrahydropyranniques (A, B et F) et trois cycles tétrahydrofuranniques (C, D et E), les uns et les autres portant des groupements méthyles latéraux.

Les deux cycles B et C ont en commun l'atome de carbone C(13). De plus, cet atome de carbone est lié aux deux fonctions éther de chacun des cycles. L'ensemble constitue donc une fonction spiroacétal.

On peut noter enfin la présence d'une fonction acide carboxylique, d'une fonction alcool tertiaire terminale, et d'un groupement méthoxyle sur le cycle B.

(*) Le lecteur trouvera,en outre en fin de volume,la configuration des sels d'argent et de thallium de la grisorixine sous forme de feuillets détachables destinés à faciliter la lecture de cette deuxième partie.

Il apparaît donc immédiatement, si l'on se réfère aux résultats antérieurement fournis par l'étude chimique (1-2-5) que la formule de la grisorixine contient un atome de carbone de moins qu'il n'était prévu.

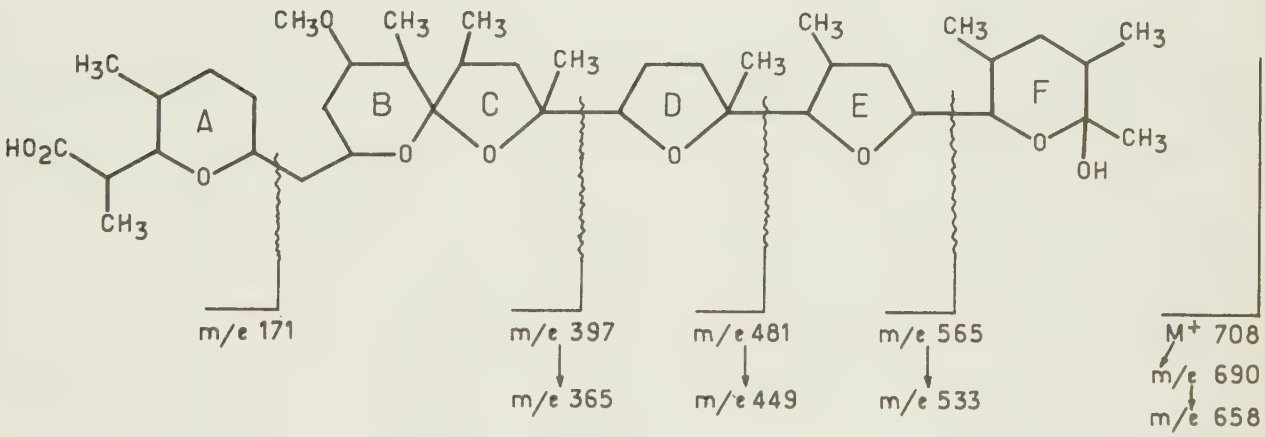
D'autre part, cette étude permettait de penser qu'un certain nombre de fonctions étaient présentes dans la molécule. A l'exception d'une fonction alcool, l'existence de toutes ces fonctions a été confirmée par l'analyse radiocristallographique que nous venons de décrire.

La connaissance de la structure de la grisorixine est particulièrement intéressante pour l'interprétation a posteriori du spectre de masse.

Nous avons vu (1-2-4) que le pic de masse semblait se trouver à 720. En fait, ce pic correspond peut-être à une impureté, et le pic de masse apparaît bien, mais faiblement, à 708.

Un autre pic important, à 690, correspond au fragment de la molécule obtenu après départ de la fonction alcool tertiaire sous forme d'une molécule d'eau.

Les autres fragmentations importantes sont schématisées ainsi :



Les fragments recueillis correspondent à des ruptures entre les différentes parties cycliques de la molécule (c'est-à-dire au niveau des atomes de carbone les plus substitués).

D'autre part, à chacun des pics situés à 690, 565, 481 et 397 fait suite un pic décalé de 32 unités, à 658, 533, 449 et 365. Ces pics sont dus aux mêmes fragments que les premiers, après départ du groupement méthoxyle du cycle B sous forme d'une molécule de méthanol.

Nous constatons donc que tous les résultats de l'analyse chimique sont expliqués à partir de la structure établie par diffraction des rayons X.

2-2 CONFIGURATION MOLECULAIRE DES DEUX SELS DE GRISORIXINE

2-2-1 Sel d'Argent

La figure 29 donne les distances interatomiques et les angles de valence. Ces valeurs figurent également dans le tableau général 33. Ce dernier tableau fournit en outre les contacts les plus intéressants entre la molécule et le cation.

Il existe une seule liaison hydrogène O(50)-H...O(48) entre la fonction alcool terminale et le groupement carboxylique, à 2,63 Å. Cette liaison hydrogène, de force comparable à celle observée dans les dimères des acides organiques, maintient la molécule de grisorixine dans sa forme repliée.

Les distances intermoléculaires inférieures à 4 Å figurent dans le tableau 30 :

C(30)...C(39^{I})	:	3,92 Å
C(40)...C(23^{I})	:	3,95 Å
C(5) ...C(15^{II})	:	3,96 Å
C(36)...C(18^{II})	:	3,88 Å
C(35)...C(31^{III})	:	3,68 Å
C(39)...C(37^{IV})	:	3,74 Å

Les atomes portant en exposant un chiffre romain appartiennent aux molécules qui se déduisent de la réflexion de référence en x, y, z par :

I :	-x+1/2 ,	1-y ,	z+1/2
II :	1+(-x+1/2) ,	1-y ,	z+1/2
III:	x+1/2 ,	1+(-y+1/2) ,	1-z
IV :	1-x ,	y+1/2 ,	-z+1/2

TABLEAU 30 : Distances Intermoléculaires

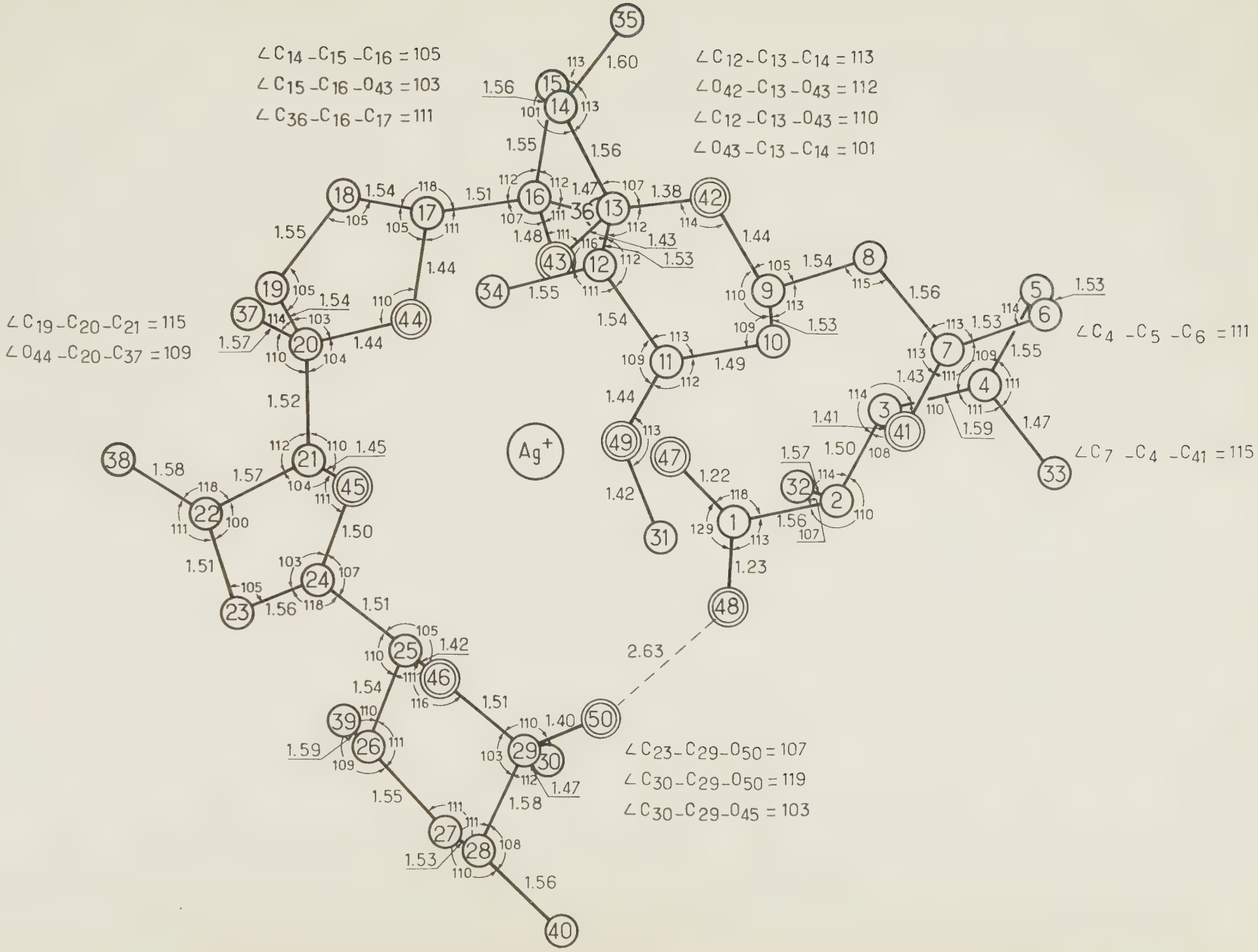


FIGURE 29 : Sel d'argent : Distances et angles interatomiques

Tous les atomes d'hydrogène n'ayant pu être localisés, seules les distances C...C et C...O ont été calculées.

Il n'existe aucun contact C...O entre molécules voisines.

Les distances observées (3,68 à 3,95 Å) correspondent à des contacts de Van der Waals entre atomes (*) situés à la partie externe de la molécule : carbones et hydrogènes.

L'absence de contacts intermoléculaires étroits explique la faible densité (1,18) de ce composé.

2-2-2 Sel de thallium

La figure 31 et le tableau 33 donnent les distances interatomiques et les angles de valence.

La liaison hydrogène O(50)-H...O(48) est de 2,73 Å. Elle est significativement plus longue que celle observée dans le sel d'argent.

Le sel de thallium cristallise avec une molécule d'eau, O(52). Celle-ci est liée par une liaison hydrogène O(52)-H...O(48) au reste de la molécule. Le contact O(52)-H...O(41) = 3,18 Å ne peut être considéré comme une liaison hydrogène. En effet l'angle O(48)...O(52)...O(41) est de 72°.

Les distances intermoléculaires inférieures à 4 Å, calculées dans les mêmes conditions que précédemment, figurent dans le tableau 32

(*) Les valeurs admises des rayons de Van der Waals sont :

R_H : 1,20 Å

R_O : 1,40 Å

R_C : 1,60 Å

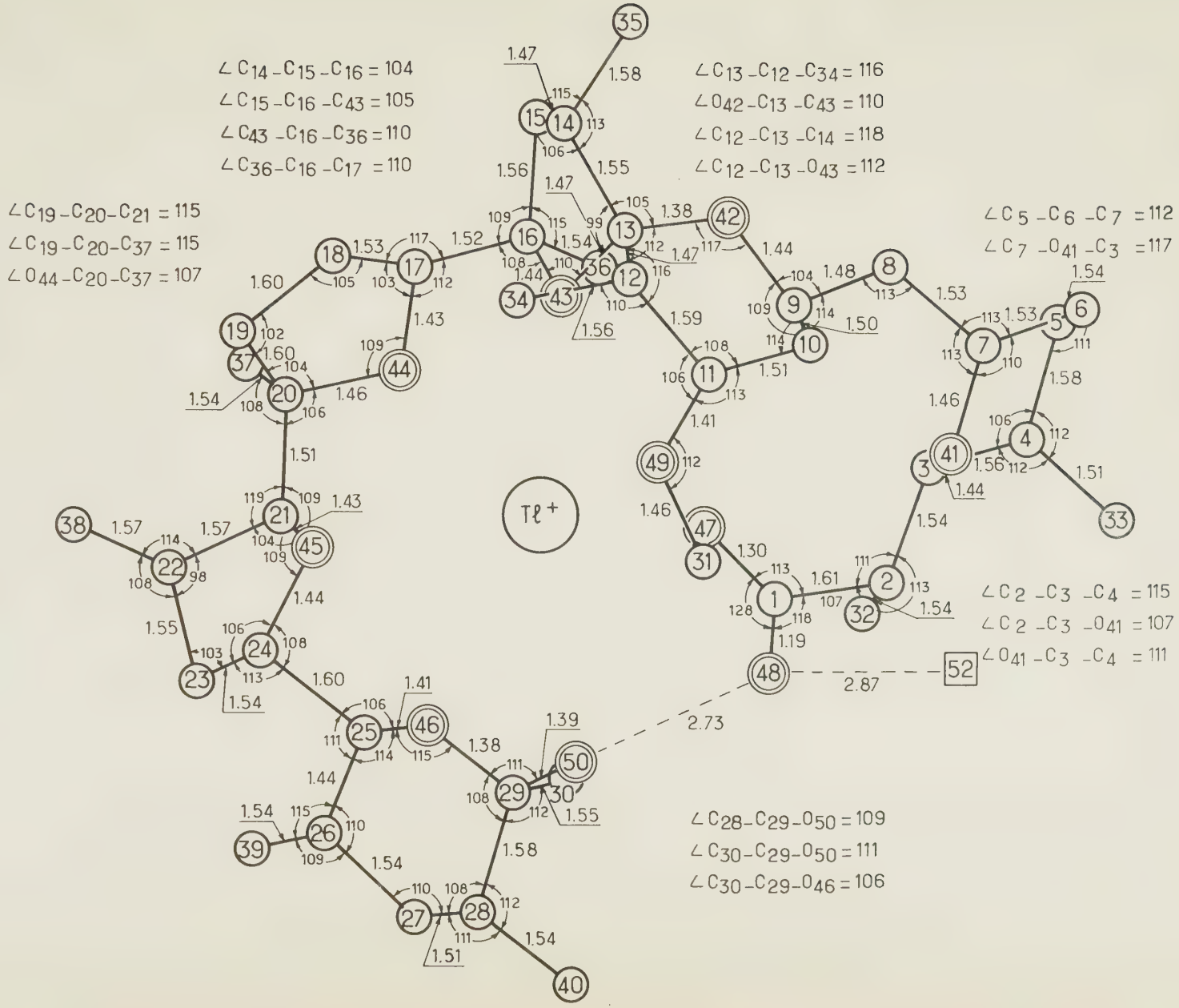


FIGURE 31 : Sel de thallium : Distances et angles interatomiques

	Gr Ag	Gr Tℓ		Gr Ag	Gr Tℓ
C(1)-C(2)	1,560	1,615	C(18)-C(19)	1,551	1,598
C(1)-O(47)	1,215	1,297	C(19)-C(20)	1,536	1,603
C(1)-O(48)	1,231	1,186	C(20)-C(21)	1,522	1,506
C(2)-C(3)	1,497	1,538	C(20)-C(37)	1,574	1,542
C(2)-C(32)	1,568	1,536	C(20)-O(44)	1,437	1,459
C(3)-C(4)	1,587	1,562	C(21)-C(22)	1,569	1,571
C(3)-O(41)	1,412	1,443	C(21)-O(45)	1,446	1,432
C(4)-C(5)	1,555	1,581	C(22)-C(23)	1,513	1,549
C(4)-C(33)	1,471	1,508	C(22)-C(38)	1,582	1,574
C(5)-C(6)	1,529	1,542	C(23)-C(24)	1,564	1,545
C(6)-C(7)	1,532	1,528	C(24)-C(25)	1,506	1,600
C(7)-C(8)	1,562	1,533	C(24)-O(45)	1,499	1,440
C(7)-O(41)	1,431	1,456	C(25)-C(26)	1,543	1,439
C(8)-C(9)	1,545	1,477	C(25)-O(46)	1,424	1,412
C(9)-C(10)	1,527	1,497	C(26)-C(27)	1,553	1,541
C(9)-O(42)	1,440	1,444	C(26)-C(39)	1,589	1,545
C(10)-C(11)	1,493	1,514	C(27)-C(28)	1,531	1,515
C(11)-C(12)	1,545	1,594	C(28)-C(29)	1,579	1,577
C(11)-O(49)	1,443	1,415	C(28)-C(40)	1,559	1,537
C(12)-C(13)	1,529	1,474	C(29)-C(30)	1,467	1,547
C(12)-C(34)	1,550	1,564	C(29)-O(46)	1,506	1,383
C(13)-C(14)	1,558	1,552	C(29)-O(50)	1,397	1,388
C(13)-O(42)	1,383	1,385	C(31)-O(49)	1,417	1,465
C(13)-O(43)	1,432	1,467			
C(14)-C(15)	1,558	1,473	O(43)-cation	2,610	2,782
C(14)-C(35)	1,597	1,580	O(44)-cation	2,738	2,968
C(15)-C(16)	1,551	1,559	O(45)-cation	2,405	2,999
C(16)-C(17)	1,514	1,523	O(46)-cation	3,309	3,163
C(16)-C(36)	1,475	1,543	O(47)-cation	2,195	2,478
C(16)-O(43)	1,478	1,441	O(49)-cation	2,651	2,850
C(17)-C(18)	1,535	1,532	O(50)-cation	3,700	3,173
C(17)-O(44)	1,442	1,427	O(48)-O(50)	2,633	2,728
			O(48)-O(52)		2,872

TABLEAU 33 a : Distances interatomiques

	Gr Tℓ	Gr Tℓ		Gr Tℓ	Gr Tℓ
C(2)-C(1)-O(47)	118,0	113,0	C(17)-C(18)-C(19)	105,2	105,1
C(2)-C(1)-O(48)	113,4	118,3	C(18)-C(19)-C(20)	105,0	102,1
O(47)-C(1)-O(48)	128,6	128,6	C(19)-C(20)-C(21)	115,0	115,2
C(1)-C(2)-C(3)	109,8	110,6	C(19)-C(20)-C(37)	114,4	115,4
C(1)-C(2)-C(32)	107,1	106,6	C(19)-C(20)-O(44)	103,3	103,9
C(3)-C(2)-C(32)	113,7	113,4	C(21)-C(20)-C(37)	109,7	108,4
C(2)-C(3)-C(4)	113,9	115,1	C(21)-C(20)-O(44)	104,1	105,8
C(2)-C(3)-O(41)	107,7	106,7	C(37)-C(20)-O(44)	109,4	107,3
C(4)-C(3)-O(41)	110,1	111,0	C(20)-C(21)-C(22)	118,1	118,8
C(3)-C(4)-C(5)	109,4	106,3	C(20)-C(21)-O(45)	110,2	109,0
C(3)-C(4)-C(33)	110,6	112,3	C(22)-C(21)-O(45)	104,4	104,4
C(5)-C(4)-C(33)	111,0	112,5	C(21)-C(22)-C(23)	100,4	98,2
C(4)-C(5)-C(6)	110,6	110,5	C(21)-C(22)-C(38)	117,6	114,3
C(5)-C(6)-C(7)	113,5	111,8	C(23)-C(22)-C(38)	111,2	108,4
C(6)-C(7)-C(8)	112,6	113,1	C(22)-C(23)-C(24)	104,6	103,3
C(6)-C(7)-O(41)	111,0	109,8	C(23)-C(24)-C(25)	118,0	113,3
C(8)-C(7)-O(41)	113,1	113,4	C(23)-C(24)-O(45)	102,8	106,3
C(7)-C(8)-C(9)	115,4	113,5	C(25)-C(24)-O(45)	107,3	108,2
C(8)-C(9)-C(10)	112,6	114,5	C(24)-C(25)-C(26)	109,6	110,5
C(8)-C(9)-O(42)	105,4	103,7	C(24)-C(25)-O(46)	104,9	106,1
C(10)-C(9)-O(42)	110,2	108,6	C(26)-C(25)-O(46)	110,9	114,0
C(9)-C(10)-C(11)	109,0	113,9	C(25)-C(26)-C(27)	111,2	109,9
C(10)-C(11)-C(12)	112,9	107,8	C(25)-C(26)-C(39)	110,4	115,2
C(10)-C(11)-O(49)	111,8	113,1	C(27)-C(26)-C(39)	109,0	108,6
C(12)-C(11)-O(49)	108,7	105,7	C(26)-C(27)-C(28)	111,0	109,7
C(11)-C(12)-C(13)	111,9	115,8	C(27)-C(28)-C(29)	110,7	108,2
C(11)-C(12)-C(34)	111,1	110,4	C(27)-C(28)-C(40)	110,2	110,9
C(13)-C(12)-C(34)	116,1	116,2	C(29)-C(28)-C(40)	107,5	111,8
C(12)-C(13)-C(14)	113,5	118,0	C(28)-C(29)-C(30)	112,5	111,8
C(12)-C(13)-O(42)	112,2	111,6	C(28)-C(29)-O(46)	103,3	107,6
C(12)-C(13)-O(43)	109,6	111,8	C(28)-C(29)-O(50)	107,4	108,9
C(14)-C(13)-O(42)	107,5	105,3	C(30)-C(29)-O(46)	102,9	105,6
C(14)-C(13)-O(43)	101,5	99,3	C(30)-C(29)-O(50)	119,2	111,4
O(42)-C(13)-O(43)	112,1	109,9	O(46)-C(29)-O(50)	110,3	111,3
C(13)-C(14)-C(15)	100,7	105,8	C(3)-O(41)-C(7)	115,4	117,3
C(13)-C(14)-C(35)	113,0	113,1	C(9)-O(42)-C(13)	114,0	116,7
C(15)-C(14)-C(35)	113,0	114,7	C(13)-O(43)-C(16)	111,3	110,3
C(14)-C(15)-C(16)	105,2	104,5	C(17)-O(44)-C(20)	110,0	109,5
C(15)-C(16)-C(17)	111,7	109,0	C(21)-O(45)-C(24)	110,8	109,4
C(15)-C(16)-C(36)	112,3	115,3	C(25)-O(46)-C(29)	115,9	115,4
C(15)-C(16)-O(43)	103,3	104,9	C(11)-O(49)-C(31)	112,6	111,9
C(17)-C(16)-C(36)	111,0	109,6			
C(17)-C(16)-O(43)	107,5	107,9	C(1)-O(48)-O(50)	137,5	122,6
C(36)-C(16)-O(43)	110,8	109,8	C(29)-O(50)-O(48)	112,2	116,4
C(16)-C(17)-C(18)	117,9	117,5			
C(16)-C(17)-O(44)	110,6	112,5	C(1)-O(48)-O(52)		106,0
C(18)-C(17)-O(44)	104,7	102,9			

TABLEAU 33 b : Angles de valence

C(22) ... C(35^{I})	:	3,85 Å
C(28) ... C(11^{I})	:	3,93 Å
C(22) ... O(52^{II})	:	3,58 Å
C(38) ... O(52^{II})	:	3,75 Å
C(15) ... C(33^{III})	:	3,70 Å
C(19) ... C(40^{III})	:	3,96 Å
C(38) ... C(40^{III})	:	3,69 Å
C(14) ... O(52^{III})	:	3,75 Å
C(35) ... O(52^{III})	:	3,98 Å
C(31) ... C(33^{IV})	:	3,64 Å
C(40) ... C(6^{IV})	:	3,87 Å
O(50) ... C(33^{IV})	:	3,86 Å

I	:	1+x,	y,	z ,
II	:	1+x,	y,	1+z ,
III	:	x ,	y,	1+z ,
IV	:	-x ,	y+1/2,	1-z ,

TABLEAU 32 : Distances intermoléculaires

Les distances C...C sont du même ordre de grandeur que dans le sel d'argent. Elles sont compatibles avec des contacts de Van der Waals; il en est de même pour les distances entre la molécule d'eau et les molécules voisines.

Le nombre de contacts intermoléculaires plus important, et des contacts plus étroits (de 3,58 à 3,96 Å) en particulier grâce à la molécule d'eau, expliquent que la densité du sel de thallium (1,43) soit plus élevée que celle du sel d'argent. En effet, l'écart de densité ne peut être uniquement justifié par la différence de masse entre les cations.

2-2-3 Conclusion

Dans ses deux sels, la grisorixine peut être décrite comme un long ruban enveloppant le cation.

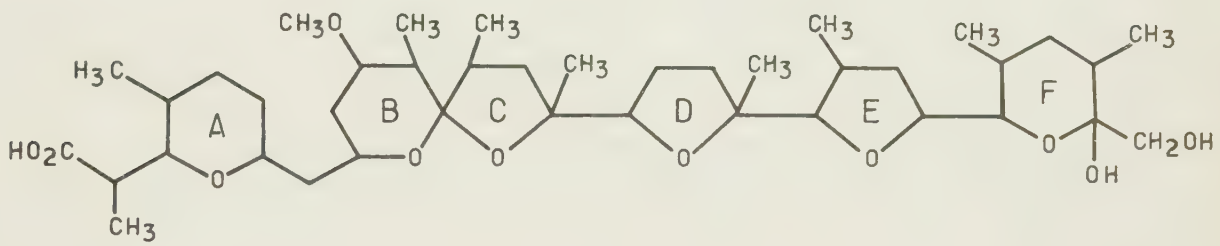
La poche ainsi formée est tapissée intérieurement par les oxygènes des fonctions éther et du groupement carboxylique. Ces oxygènes donnent avec le cation des liaisons de coordination.

La partie externe de la molécule ainsi pliée est constituée seulement d'atomes de carbone et d'hydrogène, lesquels interagissent faiblement entre molécules voisines.

2-3 COMPARAISON DES CONFORMATIONS DE LA GRISORIXINE ET DE LA NIGERICINE

Nous venons de voir que la grisorixine adopte sensiblement la même forme, et la même position par rapport au cation, dans les sels d'argent et de thallium de la grisorixine.

C'est aussi cette structure que l'on observe pour la nigéricine, autre antibiotique naturel extrait d'un streptomyces, et dont la structure du sel d'argent a été déterminée par cristallographie (*) (SHIRO, KOYAMA, 1970).



Afin de préciser les caractères communs à ces trois structures(**) ainsi que leurs différences, nous avons comparé les distances et les angles correspondants,les hétérocycles, et les angles de conformation définissant les positions des cycles les uns par rapport aux autres.

2-3-1 Longueurs et angles de liaison

Tous les atomes de carbone étant saturés, les longueurs de liaison C-C doivent être identiques. Comme il existe 38 liaisons C-C dans chaque structure, il est possible de calculer l'écart-type sur chaque mesure :

$$\sigma = \sqrt{\overline{(\bar{x} - x_i)^2}}$$

(*) Nous n'avons comparé de façon détaillée nos résultats qu'à ceux acquis pour la nigéricine; les deux autres antibiotiques de la même famille, et de structures connues : monensine $C_{36}H_{62}O_{11}$ (PINKERTON-STEINRAUF 1970) et X 537 A. $C_{34}H_{54}O_8$ (JOHNSON, HERRIN, LIU, PAUL, 1970a, MAIER,PAUL,1971) sont en effet moins proches du composé étudié que ne l'est la nigéricine.

(**) Dans la suite de ce travail, nous appellerons respectivement les sels d'argent et de thallium de la grisorixine, et le sel d'argent de la nigéricine : Gr-Ag , Gr-Tℓ et Nig-Ag.

Gr-Ag : $\overline{C-C}$ = 1,542 Å $\quad \sigma_{C-C}$ = 0,032 Å

Gr-Tℓ : $\overline{C-C}$ = 1,543 Å $\quad \sigma_{C-C}$ = 0,038 Å

Nig-Ag : $\overline{C-C}$ = 1,551 Å $\quad \sigma_{C-C}$ = 0,033 Å

Il est à remarquer que les écarts-types σ' sur ces liaisons, calculés à partir des écarts-type sur les positions atomiques provenant de l'affinement par moindres carrés sont sensiblement plus faibles :

Gr-Ag : σ'_{C-C} = 0,024 Å

Gr-Tℓ : σ'_{C-C} = 0,031 Å

Nig-Ag : σ'_{C-C} = 0,025 Å

Les mêmes calculs, menés sur les liaisons C-O (Tableau 34) permettent de constater la même variation entre les écarts-type σ_{C-O} et σ'_{C-O} :

Gr-AG : σ_{C-O} = 0,023 Å $\quad \sigma'_{C-O}$ = 0,017 Å

Gr-Tℓ : σ_{C-O} = 0,027 Å $\quad \sigma'_{C-O}$ = 0,023 Å

Nig-Ag : σ_{C-O} = 0,024 Å $\quad \sigma'_{C-O}$ = 0,018 Å

Nous adopterons, pour la suite de ce travail, les écarts-type suivants obtenus par la répartition statistique des longueurs de liaisons autour de la valeur moyenne.

	Gr-Tℓ	Gr-Ag	Nig-Ag
σ_{C-C}	0,038 Å	0,032 Å	0,033 Å
σ_{C-O}	0,027 Å	0,023 Å	0,024 Å
σ_{C-C-C}	2,5°	2,1°	2,2°
σ_{C-C-O}	2,0°	1,7°	1,7°
σ_{C-O-C}	2,0°	1,7°	1,7°

Le tableau 34 donne les différentes valeurs moyennes des longueurs et des angles et les écarts-type sur ces moyennes.

			Gr-Tℓ		Gr-Ag		Nig-Ag	
Nature	Position	Nombre de données	valeur moyenne	σ sur la moyenne	valeur moyenne	σ sur la moyenne	valeur moyenne	σ sur la moyenne
C-C		38	1,543 Å	0,006 Å	1,542 Å	0,005 Å	1,551 Å	0,005 Å
C-O		14	1,434 Å	0,007 Å	1,442 Å	0,006 Å	1,445 Å	0,006 Å
C-O	cycles 6	6	1,420 Å	0,011 Å	1,433 Å	0,009 Å	1,442 Å	0,009 Å
C-O	cycles 5	6	1,444 Å	0,011 Å	1,456 Å	0,009 Å	1,444 Å	0,009 Å
C-C-C	cycles 6	9	110,5°	0,8°	111,1°	0,7°	109,6°	0,7°
C-C-C	cycles 5	6	103,2°	1,0°	103,5°	0,9°	102,0°	0,9°
C-C-C	hors cycles	31	112,8°	0,5°	112,6°	0,4°	112,3°	0,4°
C-C-O	cycles 6	6	110,4°	0,8°	109,6°	0,7°	110,6°	0,7°
C-C-O	cycles 5	6	103,6°	0,8°	103,3°	0,7°	104,6°	0,7°
C-C-O	hors cycles	16	108,2°	0,5°	108,2°	0,4°	106,9°	0,4°
C-O-C	cycles 6	3	116,5°	1,2°	115,1°	1,0°	111,9°	1,0°
C-O-C	cycles 5	3	109,7°	1,2°	110,7°	1,0°	109,1°	1,0°

TABLEAU 34 : Valeurs moyennes des distances et des angles interatomiques

On admettra que l'écart entre deux valeurs n'est pas significatif lorsqu'il est inférieur à 2,5 σ.

Dans ces conditions, les valeurs moyennes de la liaison C-C dans les trois structures comparées sont identiques. Il en est de même pour la liaison C-O. On peut cependant remarquer que la liaison C-O paraît plus courte dans les cycles à six chaînons que dans les cycles à cinq chaînons. Mais l'écart maximum observé (0,024 Å) n'est pas hautement significatif.

Les angles de valence de même nature sont constants dans les trois composés. (L'écart important observé pour la valeur moyenne de l'angle C-O-C dans Nig-Ag ne paraît cependant pas explicable).

Nous pouvons donc conlure que les modifications de la nature et de la dimension du cation, et de l'organisation des molécules dans le cristal, n'ont pas d'influence sur les distances interatomiques et les angles de valence de la molécule de grisorixine.

2-3-2 Conformation des hétéro-cycles :

Les cycles saturés à six chaînons adoptent en général une forme "chaise", et les cycles saturés à cinq chaînons une forme "enveloppe".

Afin de préciser ces conformations, nous avons recherché pour chaque cycle le meilleur plan moyen obtenu avec quatre atomes, et calculé l'écart à ce plan du ou des atomes situés hors du plan.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau 35.

Pour chaque composé étudié, la 1ère colonne donne les numéros des atomes situés dans un même plan et la valeur de χ^2, critère de planéité.

$$\chi^2 = \sum_i \frac{\delta_i^2}{\sigma_i^2}$$

δ_i : écart de l'atome i au plan moyen

σ_i : écart-type de l'atome i

La deuxième colonne donne les numéros des atomes hors du plan, et leur écart au plan (en Å).

Chaque cycle B, C et E a même conformation dans les trois structures, aucune des variations constatées n'étant significative.

Le cycle D n'est parfaitement plan dans aucune des structures mais la "pointe de l'enveloppe", constituée de l'atome O(44) présente toujours le même écart au plan des quatre autres atomes.

	Gr Tℓ		Gr-Ag		Nig-Ag	
Cycle	Atomes du plan Test planéité	Atomes, écart au plan (Å)	Atomes du plan Test planéité	Atomes, écart au plan	Atomes du plan Test planéité	Atomes, écart au plan
A	4-5-7-41 7,80	3 : 0,67 6 : -0,67	4-5-7-41 1,18	3 : 0,67 6 : -0,60	4-5-7-41 0,77	3 : 0,70 6 : -0,68
	5-6-3-41 0,10	4 : -0,73 7 : 0,62				
B	10-11-13-42 1,51	9 : 0,66 12 : -0,53	10-11-13-42 3,19	9 : 0,69 12 : -0,57	10-11-13-42 0,34	9 : 0,75 12 : -0,60
C	14-15-16-43 7,20	13 : 0,58	14-15-16-43 41,47	13 : 0,61	14-15-16-43 48,43	13 : 0,59
D	17-18-19-20 32,64	44 : -0,52	17-18-19-20 18,05	44 : -0,46	17-18-19-20 78,63	44 : -0,50
					17-18-19-44 33,51	20 : 0,54
E	21-23-24-45 8,33	22 : 0,60	21-23-24-45 5,97	22 : 0,62	21-23-24-45 12,81	22 : 0,68
F	25-27-28-46 5,71	26 : 0,63 29 : -0,69	25-27-28-46 0,06	26 : 0,62 29 : -0,78	25-27-28-46 3,95	26 : 0,68 29 : -0,73
	26-27-29-46 5,07	25 : -0,59 28 : 0,72				

TABLEAU 35 : Conformation des hétérocycles

Les cycles A et F sont légèrement différents dans Gr-Ag et Gr-Tℓ.

En effet, le cycle A se situe dans la partie la plus fermée de l'anneau constitué par la molécule repliée. Il subira donc fortement la dilatation de cet anneau , due à l'augmentation du rayon ionique du cation lors du remplacement de Ag^+ par $T\ell^+$.

La variation de conformation du cycle F dans Gr-Ag et Gr-Tℓ a deux origines : d'une part, l'atome O(46) est coordonné à $T\ell^+$ et pas à Ag^+ ; d'autre part, la liaison hydrogène O(50)-H...O(48), plus forte dans Gr-Ag que dans Gr-Tℓ (2,63 contre 2,73 Å), contribue dans la première forme à accroître l'écart de l'atome C(29) au plan moyen (0,78 contre 0,69 Å).

En conclusion, nous voyons que les hétérocyles à six chaînons sont bien de forme "chaise" et ceux à cinq de forme "enveloppe". Les modifications observées entre Gr-Ag et Gr-Tℓ, pour un même cycle, sont faibles, puisque le déplacement atomique maximum dans un cycle est de 0,1 Å. Ces variations s'expliquent facilement par la différence de rayon innique des cations.

2-3-3 Angles de conformation

L'étude effectuée lors des deux paragraphes précédents montre, que pour les trois structures Gr-Ag, Gr-Tℓ et Nig-Ag, les variations de longueurs de liaison et d'angles de valence ne sont pas décelables, et que les modifications de forme des hétérocycles sont faibles.

Cependant, si la différence entre les structures des parties communes à Gr-Ag et Nig-Ag est négligeable, il n'en est pas de même si l'on compare globalement Gr-Ag et Gr-Tℓ.

Ces comparaisons des trois structures 2 à 2 sont visualisées sur les Figures 36.

Nous avons projeté les trois structures sur le plan des atomes C(6), C(16) et C(29), et nous avons fait coïncider les positions des cations. La grande similitude des structures de Gr-Ag et Nig-Ag apparaît clairement, alors que l'on voit comment le thallium dilate la lacune située au centre de la molécule de grisorixine.

Il faut noter que les configurations absolues de la nigéricine et de la grisorixine correspondent aux deux énantiomères opposés.

Ceci apparaît sur la Figure 36a, sur laquelle les deux antibiotiques ont même projection, mais avec des coordonnées de signes opposés pour la direction perpendiculaire au plan de projection.

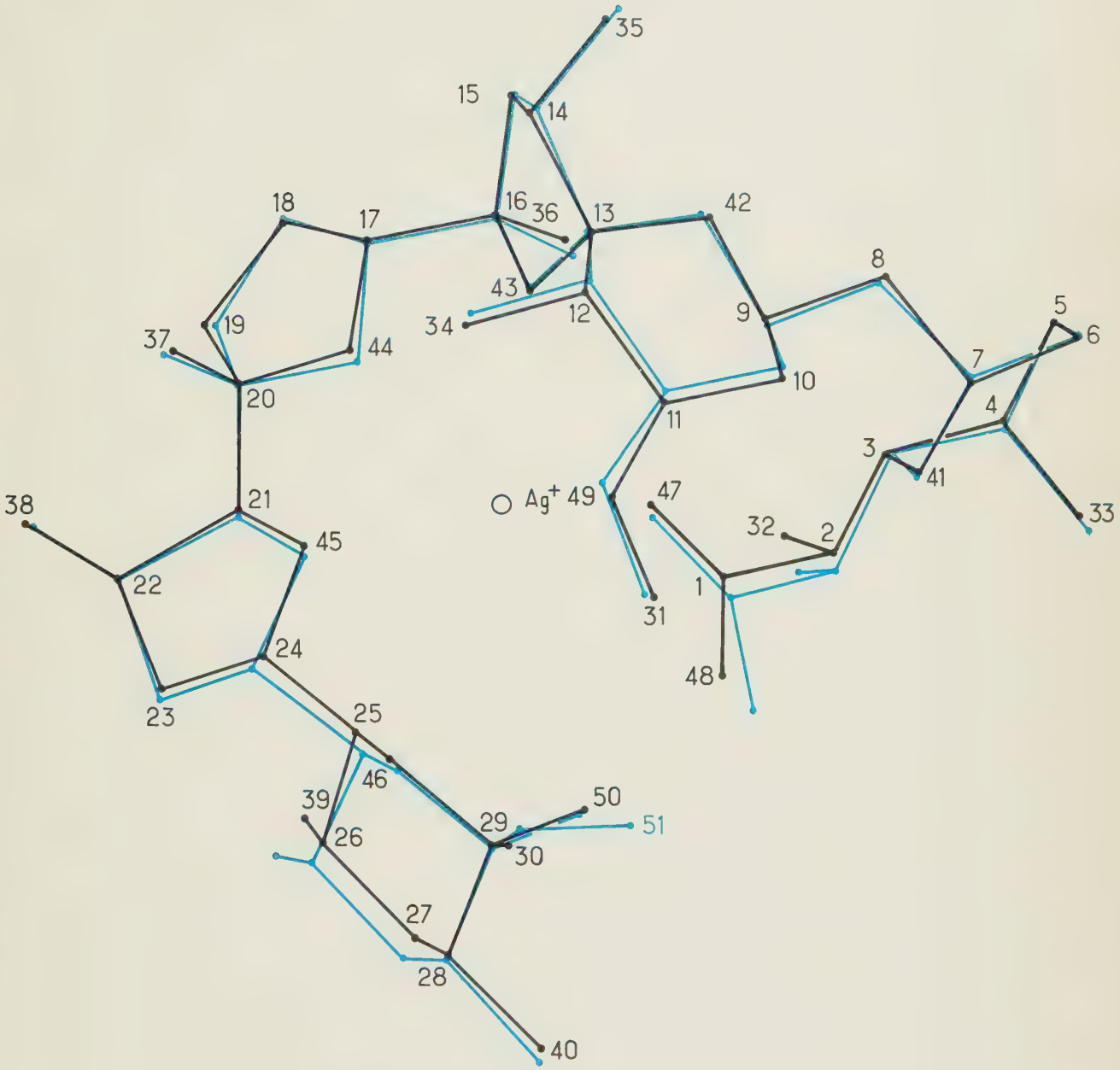


FIGURE 36 a : Structures comparées de Gr-Ag et de Nig-Ag

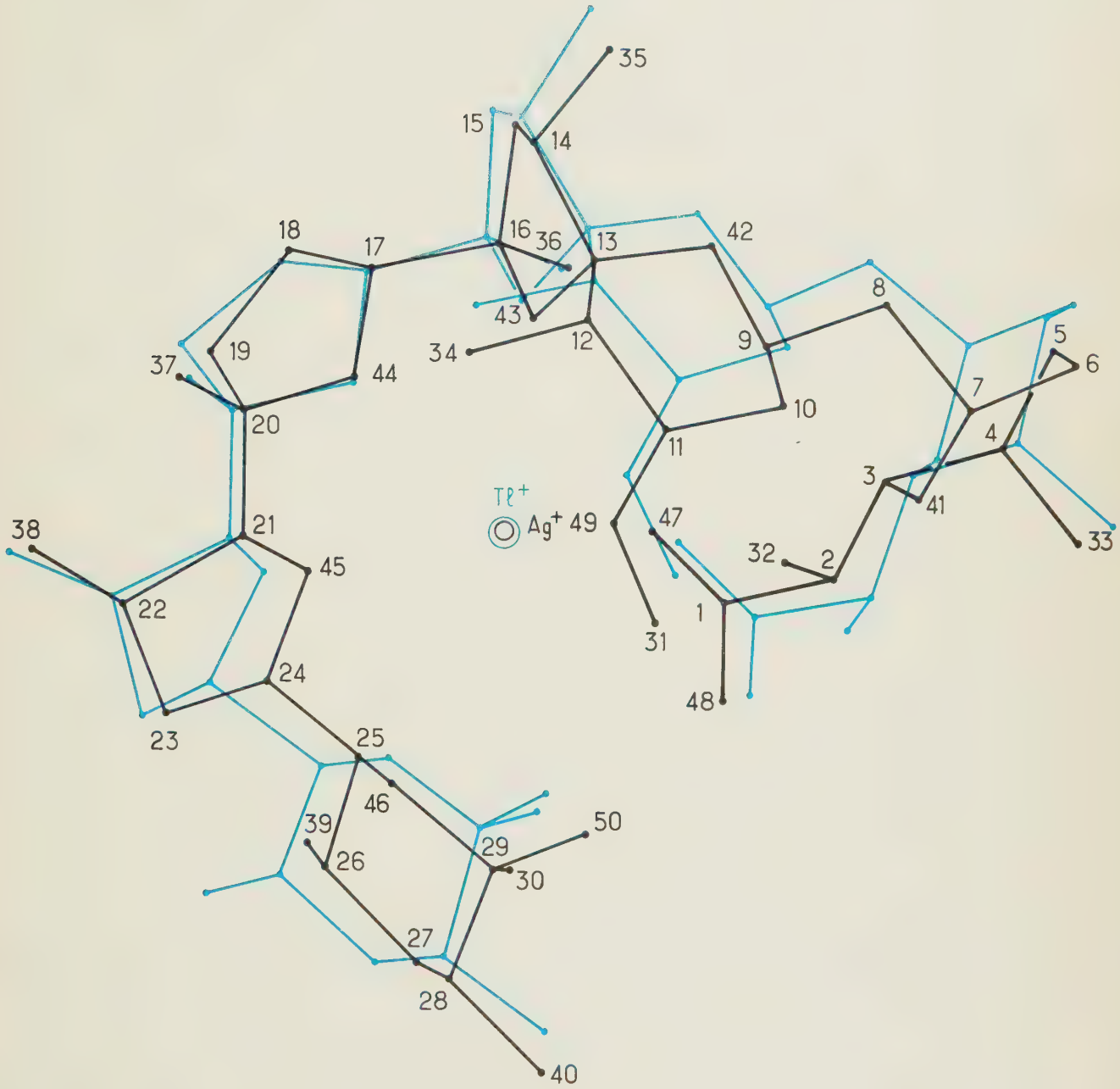


FIGURE 36 b : Structures comparées de Gr-Ag et de Gr-Tℓ

Les modifications de structure se traduisent essentiellement par une modification des angles conformationnels qui définissent les positions des cycles les uns par rapport aux autres.

Le Tableau 37 donne ces angles dièdres pour Gr-Tℓ, Gr-Ag et Nig-Ag.

La première colonne référence de la façon suivante les angles calculés :

S T U V : angle du plan STU avec le plan TUV. L'angle sera positif si la rotation de S pour éclipser V se fait dans le sens positif lorsqu'on regarde suivant TU.

Ces angles dièdres obtenus pour les différentes structures sont représentés sur les figures 38, en projection de NEWMANN.

Suivant chacune des liaisons entre les cycles, les trois projections de NEWMANN pour les trois structures ont été superposées, en faisant coïncider un des atomes portés par le premier carbone de la liaison.

Il faut remarquer que, la nigéricine et la grisorixine ayant des configurations opposées, les angles dièdres sont de signes opposés. Mais, pour faciliter la comparaison, les figures 38 ont été dessinées en inversant les angles dièdres pour Nig-Ag.

Les variations d'angles dièdres les plus importantes sont celles observées autour des liaisons C(16)-C(17), C(20)-C(21) et C(24)-C(25), où les rotations sont voisines de 10° entre Gr-Ag et Gr-Tℓ. Les variations angulaires autour d'une même liaison étant sensiblement les mêmes, on peut en conclure qu'il s'agit de rotations presque parfaites autour des liaisons considérées, et non de déformations des cycles, dont nous avions déjà constaté la rigidité.

Les carbones tétraédriques situés à chaque extrémité de l'axe de rotation restent en général près de la position décalée théorique. L'écart maximum à cette position est cependant de 19° autour de la liaison C(20)-C(21), pour Gr-Tℓ.

L'écart moyen à la position décalée théorique est de 8° pour Gr-Tℓ et de 6° pour Gr-Ag, ce qui indiquerait que la grisorixine adopte une conformation vraisemblablement plus proche de celle de l'acide libre dans Gr-Ag que dans Gr-Tℓ.

Nous pouvons donc conclure que, dans les structures étudiées, la conformation varie avec la taille du cation. Cette modification de la conformation se traduit presque uniquement par une rotation de l'ordre de 10°

S	T	U	V	Gr-Tℓ	Gr-Ag	Mig-Ag
6	7	8	9	-173,3	-174,3	+176,4
41	7	8	9	- 47,4	- 47,4	+ 47,9
7	8	9	10	- 54,9	- 62,4	+ 62,8
7	8	9	42	-173,1	+177,5	+177,8
15	16	17	18	+ 63,4	+ 53,3	- 53,3
15	16	17	44	-177,2	+173,7	-174,0
43	16	17	18	- 49,9	- 59,3	+ 61,8
43	16	17	44	+ 69,3	+ 61,0	- 58,8
19	20	21	22	- 78,1	- 69,2	+ 70,0
19	20	21	45	+ 41,4	+ 50,6	- 48,2
44	20	21	22	+167,7	+178,4	-175,1
44	20	21	45	- 72,7	- 61,7	+ 66,7
23	24	25	26	+ 65,2	+ 71,9	- 65,7
23	24	25	46	- 58,8	- 47,2	+ 54,1
45	24	25	26	-177,1	-172,6	+178,2
45	24	25	46	+ 58,8	+ 68,3	- 61,9

TABLEAU 37 : Angles de conformation

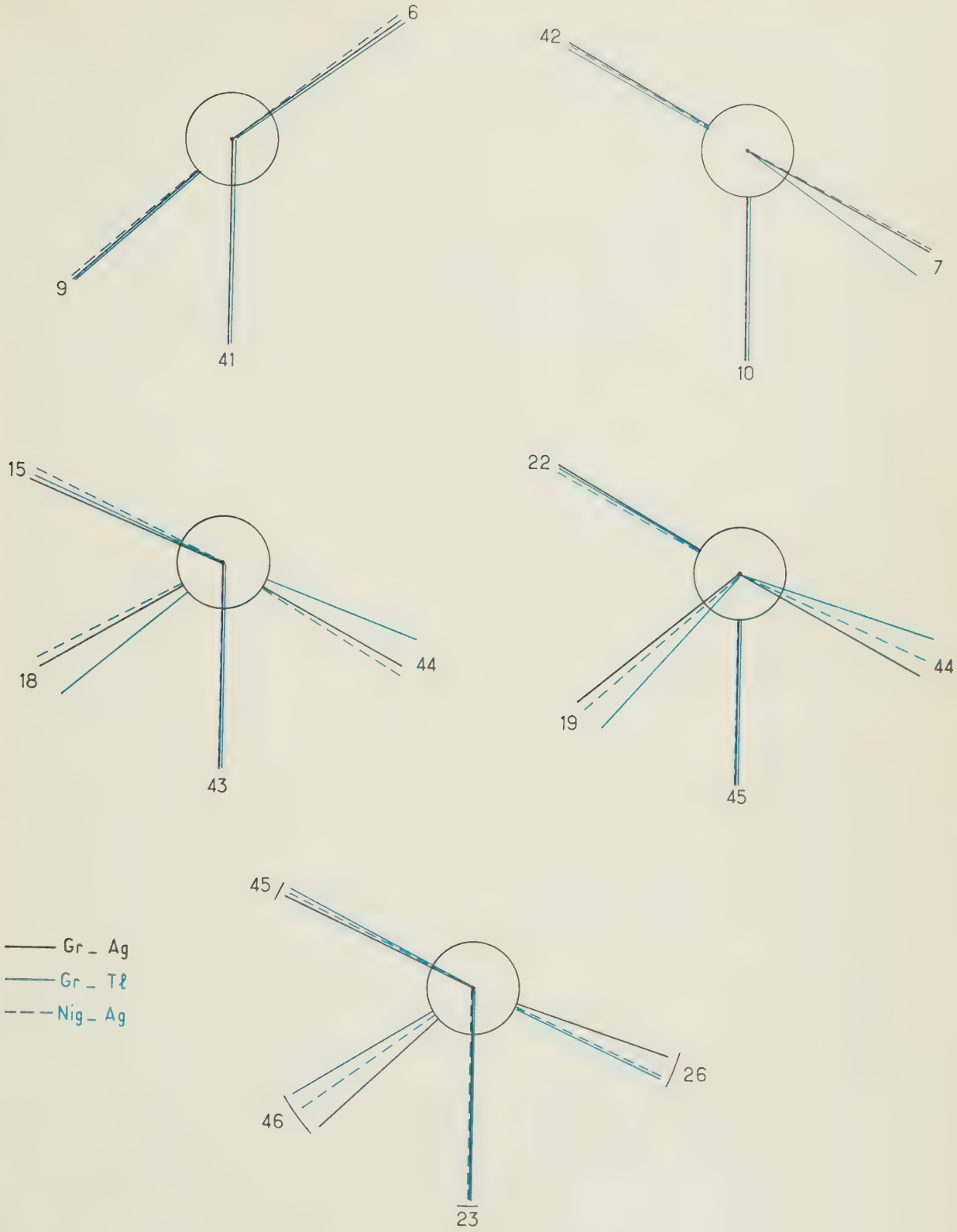


FIGURE 38 : Projections de NEWMANN selon : a : C(7)-C(8) b : C(8)-C(9)
c : C(16)-C(17) d : C(20)-C(21) e : C(24)-C(25)

des cycles C, D, E et F les uns par rapport aux autres.

2-3-4 Coordination entre le cation et la molécule

La Figure 39 donne les distances les plus remarquables entre le cation et la molécule de grisorixine, et les angles correspondants, et rappelle les valeurs obtenues par KOYAMA sur Nig-Ag.

Compte tenu des valeurs habituellement admises pour les rayons ioniques :

Ag^+ : 1,26 Å

Tl^+ : 1,40 à 1,50 Å

une distance Ag....O inférieure à 2,70 Å, ou une distance Tl....O inférieure à 3,00 Å sont des liaisons de coordination.

Gr-Ag présente cinq de ces liaisons, tout à fait comparables à celles de Nig-Ag.

Dans les deux cas, la liaison Ag...O(47) (2,20 Å environ), sensiblement plus courte que les autres, prouve qu'il s'agit cependant véritablement d'un sel et non d'un complexe de coordination pur.

Ce même type de coordination du cation Ag^+ a été observé dans les antibiotiques voisins : dans le X-537-A, cinq atomes d'oxygène sont à moins de 3,0 Å du cation; dans la monensine, six atomes d'oxygène sont à moins de 2,70 Å.

Notons que dans ce dernier composé, les atomes d'oxygène du groupement carboxyle ne sont pas liés au cation; ce complexe est donc uniquement assuré par des liaisons de coordination.

La coordination du thallium dans Gr-Tl est comparable à celle de l'argent dans Gr-Ag. Les distances observées confirment que le rayon ionique du thallium est voisin de 1,50 Å.

Il faut noter que les distances du cation à O(46) et O(50) qui étaient de 3,31 et 3,70 Å dans Gr-Ag sont inférieures à 3,20 Å dans Gr-Tl.

Il y a effectivement un resserrement de la molécule suivant l'axe des hétérocycles C et F lorsqu'on passe de Gr-Ag à Gr-Tl (par exemple C(13) ...C(29) passe de 7,57 à 7,48 Å), alors que la distance des cycles A...E augmente (11,53 contre 12,03 Å pour la distance C(6)...C(23)).

Mais nous pensons qu'il s'agit d'une déformation "mécanique" de l'anneau, et non d'une interaction entre le thallium et les atomes d'oxygène O(46) et O(50).

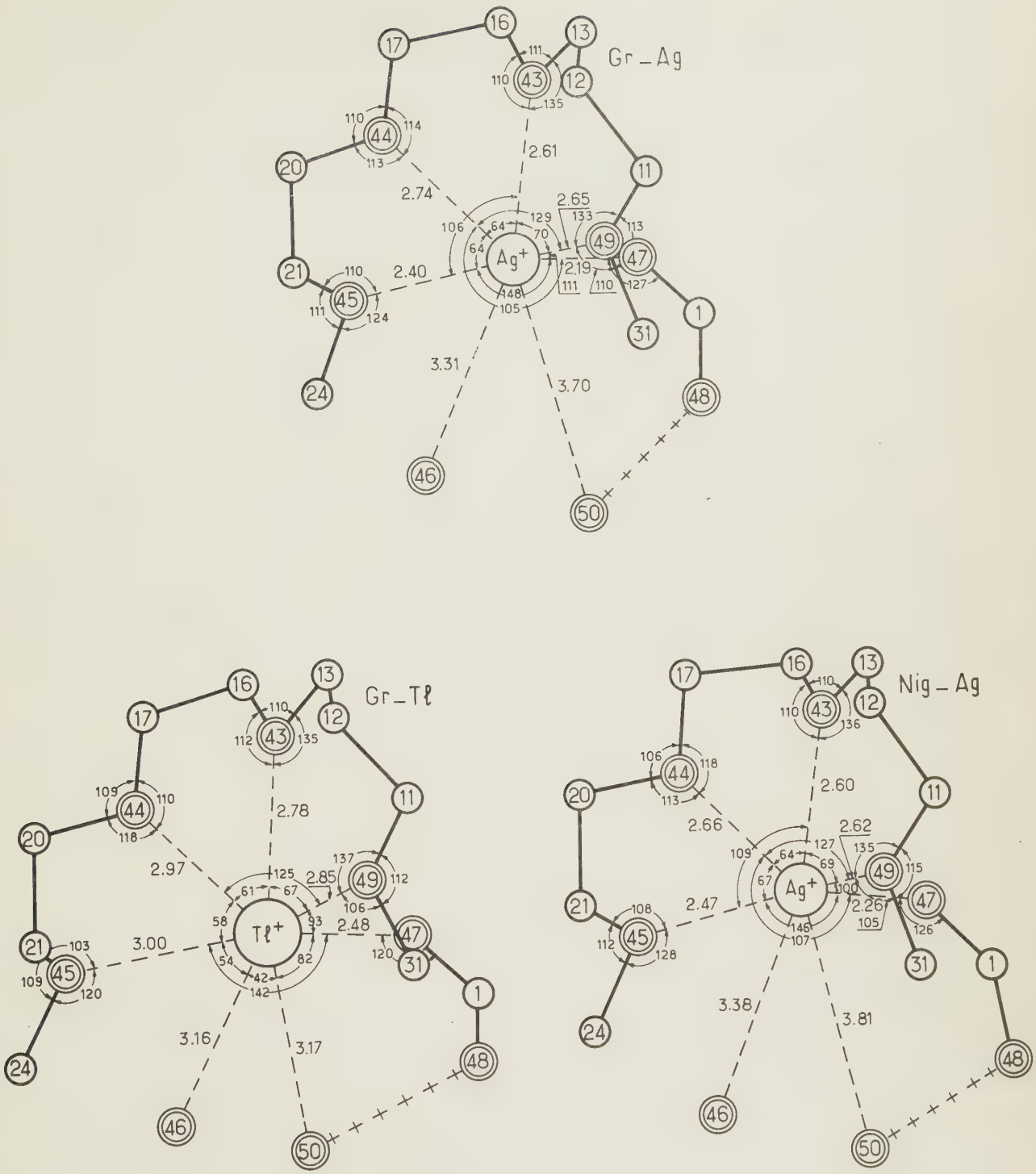


FIGURE 39 : Coordination cation-molécule

Les angles de type C-O... cation, donnés sur la Figure 39, montrent que la liaison de coordination est toujours dirigée suivant l'axe de l'orbitale libre de l'atome d'oxygène.

Nous voyons donc que dans les deux composés étudiés, la grisorixine forme un sel avec le cation, et que ce dernier est maintenu au centre de la molécule par des liaisons de coordination oxygène-cation (*).

2-4 LA GRISORIXINE ET LE TRANSPORT CATIONIQUE

2-4-1 Antibiotiques naturels et polypeptides

Nous avons vu que la grisorixine se rattachait beaucoup aux antibiotiques naturels suivants : nigéricine, monensine, X-537 A.

Ces quatre composés sont des polyéthers polycycliques, et dont la structure se présente sous forme d'un anneau refermé par une liaison hydrogène entre des groupements alcool et carboxyle. Ils forment tous des complexes de même type avec des cations monovalents et parfois même avec des cations bivalents (X-537 A avec Ba^{++}). Les"sels"ainsi obtenus sont tous insolubles dans les solvants polaires.

Cette famille d'antibiotiques est à rapprocher des polypeptides cycliques dont les structures ont été déterminées récemment :

- nonactine (KILBOURN et al., 1967, DOBLER et al, 1969 a)
- enniatine (DOBLER et al., 1969b)
- valinomycine (PINKERTON et al., 1969)

Ces molécules neutres donnent avec des cations monovalents des complexes tout à fait comparables à ceux obtenus avec les antibiotiques naturels cités plus haut : le cation, situé à l'intérieur de la cage formée par le polypeptide refermé sur lui-même, est coordonné aux atomes d'oxygène; la partie externe du complexe est là encore hydrophobe.

Notons que le complexe ainsi formé n'est pas neutre.

(*) Le potassium, dont le rayon ionique est intermédiaire entre celui de l'argent et celui du thallium, donne avec la grisorixine un sel isomorphe du sel d'argent. La grisorixine conserve donc la même conformation en présence d'au moins trois cations différents.

Il a été montré que ces polypeptides induisaient le transport des cations monovalents à travers des membranes naturelles (MOORE, PRESSMAN, 1964) ou à travers des membranes synthétiques (STEFANAC, SIMON, 1966, 1967).

Deux mécanismes élementaires de transport ont été proposés par divers auteurs (*) (ASHTON, STEINRAUF, 1970; DOBLER, DUNITZ , 1969a) :

a) - Le complexe cation-transporteur, de par ses propriétés hydrophobes, peut franchir la partie lipidique des membranes.

b) - Le transporteur fait partie de cette membrane, sous forme d'empilements de molécules créant des "canaux" propres au passage des cations, ou est adsorbé sur la membrane.

L'existence de tels transporteurs dans les membranes biologiques vient effectivement d'être prouvée par BLONDIN et ses collaborateurs (1971). Ces chercheurs ont isolé un polypeptide voisin de la valinomycine dans des mitochondries.

Cette propriété de transport de cation existe aussi pour les antibiotiques naturels et peut être justifiée par des mécanismes comparables.

La grande similitude de structure entre,d'une part la grisorixine, et d'autre partla monensine, l'antibiotique X-537 A et surtout la nigéricine permet de conclure que le composé que nous avons étudié doit être lui aussi un ionophore.

2-4-2 La grisorixine, transporteur de cations non sélectif

Nous avons établi au cours de ce travail que le complexe grisorixine-cation était sensiblement le même, que le cation soit Ag^+, Tl^+ ou K^+, c'est-à-dire pour des rayons ioniques allant de 1,20 à 1,50 Å. Les mêmes résultats ont été obtenus avec les trois autres polyethers.

Il n'y aura donc pas de sélectivité de la grisorixine à l'égard d'un seul cation.

(*) Les limites de ce travail - et de nos compétences - ne nous permettent évidemment pas de passer en revue toutes les hypothèses sur le mécanisme du transport cationique à travers les membranes. Nous nous limitons volontairement aux deux schémas extrêmes fondés sur des résultats cristallographiques.

Nous voyons à cela plusieurs raisons :

- La dilatation du site cationique de la grisorixine n'entraîne que de faibles variations des angles de conformation; elle est donc énergétiquement très facile.

- L'intérieur du site cationique est véritablement tapissé par neuf atomes d'oxygène; il sera donc possible de trouver des atomes d'oxygène en position de coordination même pour des cations de diamètres très différents.

C O N C L U S I O N

Sur la structure chimique et la conformation de la grixorixine :

La structure du sel d'argent de la grisorixine, déterminée par diffraction des rayons X, nous a permis d'établir la formule brute et la formule développée de ce nouvel antibiotique. Ce résultat a été confirmé par la structure du sel de thallium monohydraté de la grisorixine, non isomorphe du précédent.

Nous avons montré que, dans ces deux sels, les longueurs de liaison et les angles de valence étaient identiques, et que les hétérocyles y présentaient les mêmes conformations. Les différences essentielles entre les deux structures se manifestent au niveau des angles de conformation qui définissent les positions des hétérocycles les uns par rapport aux autres.

Nous avons ainsi pu établir que, dans les deux cas étudiés, la grisorixine se présentait sous forme d'un ruban refermé sur lui-même par une liaison hydrogène entre les groupements terminaux. Cette conformation laisse au centre de la molécule une cavité sensiblement hémisphérique de 5 à 6 Å de diamètre. Le cation est situé au centre de cette cavité; il y est fixé par des liaisons de coordination avec les différents atomes d'oxygène.
La même conformation a été observée dans cinq structures d'antibiotiques voisins.

Sur les relations entre la structure et les propriétés physico-chimiques de la grisorixine :

Nous avons montré que les deux propriétés essentielles de la grisorixine :

- fixation de cations de tailles différentes
- insolubilité des sels obtenus dans les solvants polaires

s'expliquaient à partir des structures cristallines.

En effet,

- le remplacement de l'argent par le thallium (variation de 20% du rayon ionique) ne conduit qu'à des variations faibles des angles conformationnels.

- la partie externe de la molécule, constituée uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène, est hydrophobe.

Ces propriétés, ainsi que la similitude de la grisorixine avec les autres antibiotiques naturels, permettent de postuler que ce composé doit assurer le transport des cations à travers les membranes biologiques.

Sur la cristallographie comme moyen d'analyse rapide :

Le but premier de ce travail était la détermination de la formule chimique développée de la molécule de grisorixine.

Ce but a été pleinement atteint dans des limites raisonnables, puisque la structure du sel d'argent était déterminée quatre mois après l'obtention de cristaux propres à l'analyse radiocristallographique.

Ce résultat, ainsi que ceux obtenus par d'autres chercheurs sur des composés de complexité comparable - 40 à 60 atomes-prouve que cette technique est maintenant, au moins dans certains cas, une méthode d'analyse plus rapide que les méthodes classiques, et doit devenir d'application industrielle courante (*).

Mais ce serait limiter les possibilités offertes par la cristallographie que d'en faire seulement un outil d'analyse. Les renseignements apportés sur les propriétés physico-chimiques, et les hypothèses avancées sur son activité biologique montrent qu'il est possible d'aller plus loin dans l'interprétation des résultats cristallographiques.

(*) Rappelons que les structures de la monensine, de l'antibiotique X 537 A et de la nigéricine ont été respectivement déterminées à l'instigation des firmes suivantes : ELI LILLY and Company, HOFFMANN LAROCHE Inc., et SHIONOGI and Company.

B I B L I O G R A P H I E

A. AGTARAP, J.W. CHAMBERLIN, M. PINKERTON, L.K. STEINRAUF,
J.Am.Chem.Soc., 89, 5737 (1967).

F.R.AHMED, S.R. HALL, M.E. PIPPY, C.P. HERBER
N.R.C. Crystallographic programs for the IBM 360 system (1966).

L.E. ALEXANDER, G.S. SMITH, Acta Cryst., 15, 983 (1962).

M. ALLEAUME, D. HICKEL, Chem. Comm., 21, 1422 (1970).

R. ASHTON, L.K. STEINRAUF, J.Mol.Biol. 49, 547 (1970).

J. BERGER, A.I. RACHLIN, W.E. SCOTT, L.H. STERNBACH, M.W. GOLDBERG
J.Am.Chem.Soc., 73,5295 (1951).

G.A. BLONDIN, A.F. DECASTRO, A.E. SENIOR
Biochem.Biophys.Res.Comm., 43, 28 (1971).

M. DOBLER, J.D. DUNITZ, B.T. KILBOURN
Helvetica Chimica Acta, 52, 2573 (1969 a).

M. DOBLER, J.D. DUNITZ, J. KRAJEWSKI, J.Mol.Biol., 42, 603 (1969 b).

P.GACHON, A. KERGOMARD, H.VESCHAMBRES, C.ESTEVE, T. STARON
Chem.Comm., 21, 1421 (1970).

D. HARKER, Am.Mineralogist, 33, 764 (1948).

C.K. JOHNSON, ORTEP.ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory
Oak Ridge, Tennessee (1965).

S.M. JOHNSON, J. HERRIN, S.J. LIU, I.C. PAUL, Chem.Comm., 72 (1970 a).

S.M. JOHNSON, J. HERRIN, S.J. LIU, I.C. PAUL, J.Am.Chem.Soc., 92, 4428 (1970 b).

B.T. KILBOURN, J.D. DUNITZ, L.A.R. PIODA, W.SIMON, J.Mol.Biol.30, 559 (1967).

T. KUBOTA, S. MATSUTANI, M.SHIRO, H. KOYAMA, Chem.Comm, 1541 (1968).

C.A. MAIER, I.C. PAUL, Chem.Comm., 181 (1971).

C. MOORE, B.C. PRESSMAN, Biochem.Biophys.Res.Comm. 15, 562 (1964).

M. PINKERTON, L.K. STEINRAUF, P. DAWKINS
Biochem.Biophys.Res.Comm., 35, 512 (1969).

M. PINKERTON, L.K. STEINRAUF, J.Mol.Biol., 49, 533 (1970).

M.SHIRO, H. KOYAMA, J.Chem.Soc. (B), 243 (1970).

T.STARON, C. ESTEVE, A. KERGOMARD, H.VESCHAMBRES, P.GACHON, M. ALLEAUME, D.HICKEL, Ann.Phytopathol. 2, 555 (1970).

Z.STEFANAC, W. SIMON, Chimia, Switz., 20, 436 (1966).

Z. STEFANAC, W. SIMON, Microchem. J., 12, 125 (1967).

L.K. STEINRAUF, M. PINKERTON, J.W. CHAMBERLIN
Biochem. Biophys.Res.Comm., 33, 29 (1968).

A. STEMPEL, J.W. WESTLEY, W. BENZ
J.Antibiot. (Tokyo), 22, 384 (1969).

Lu et approuvé

Le Président de l'Université de BORDEAUX I

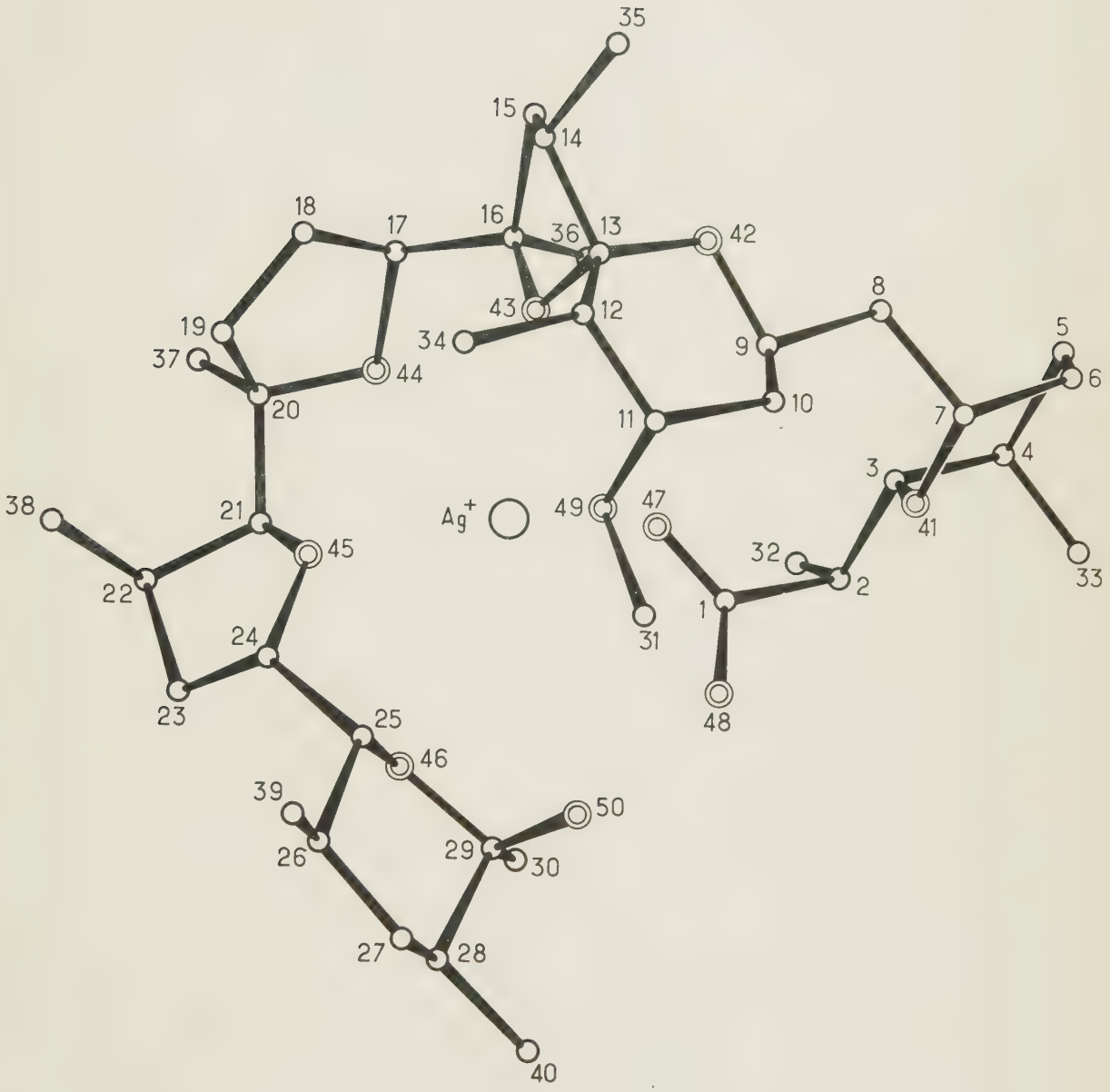


FIGURE 12 : Configuration absolue du sel d'argent de la grisorixine

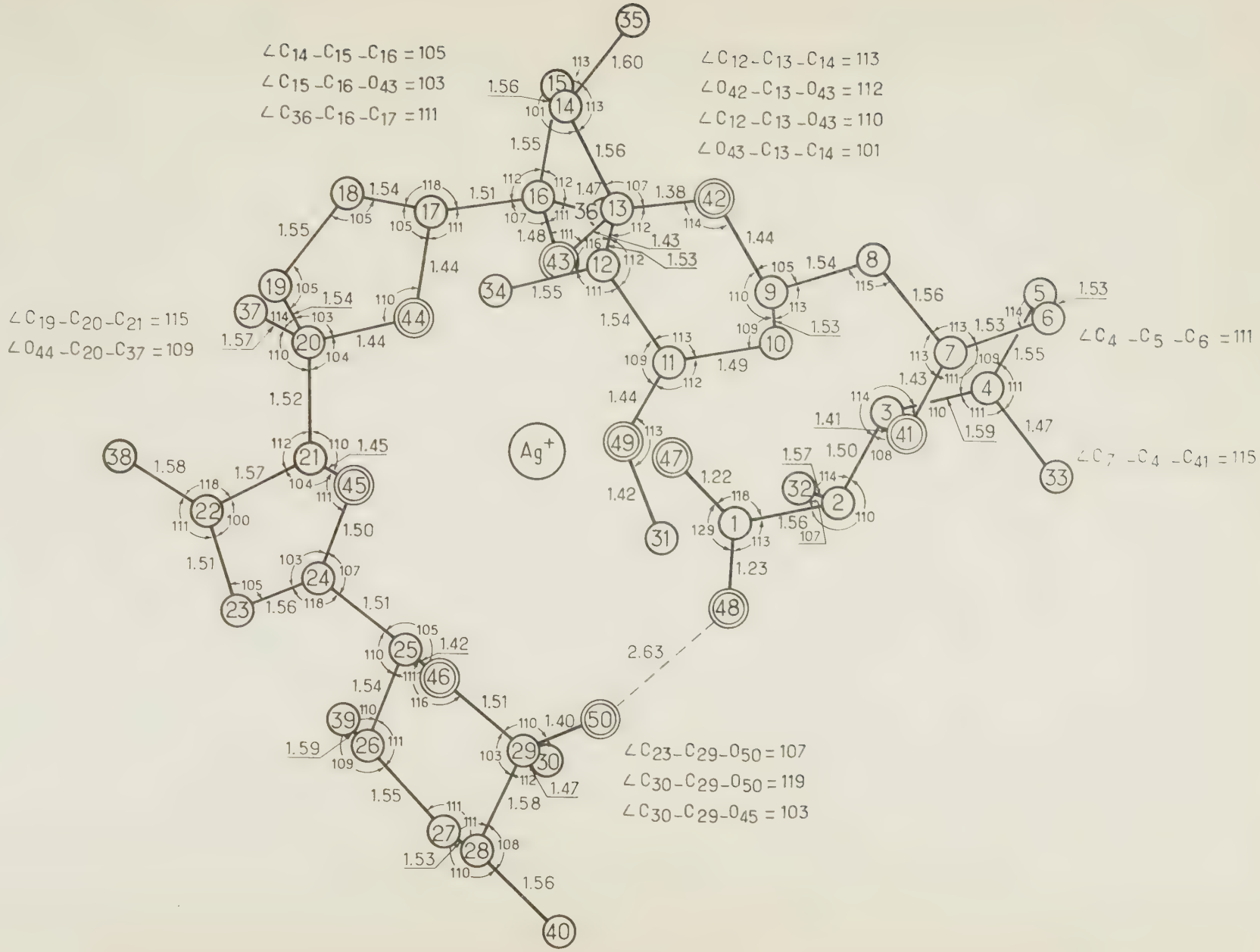


FIGURE 29 : Sel d'argent : Distances et angles interatomiques

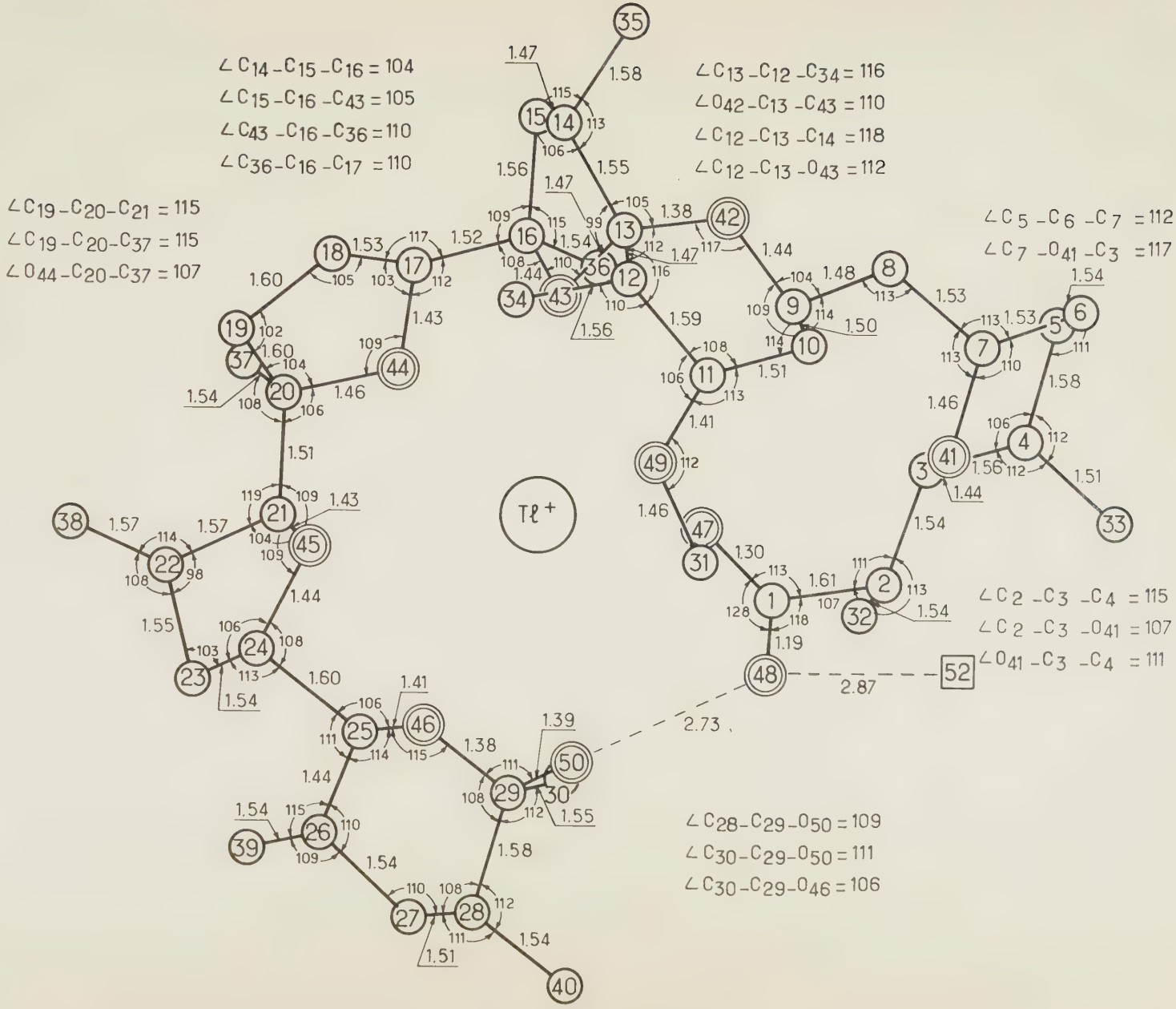


FIGURE 31 : Sel de thallium : Distances et angles interatomiques